



# Maladies kystiques pulmonaires : par delà le vide

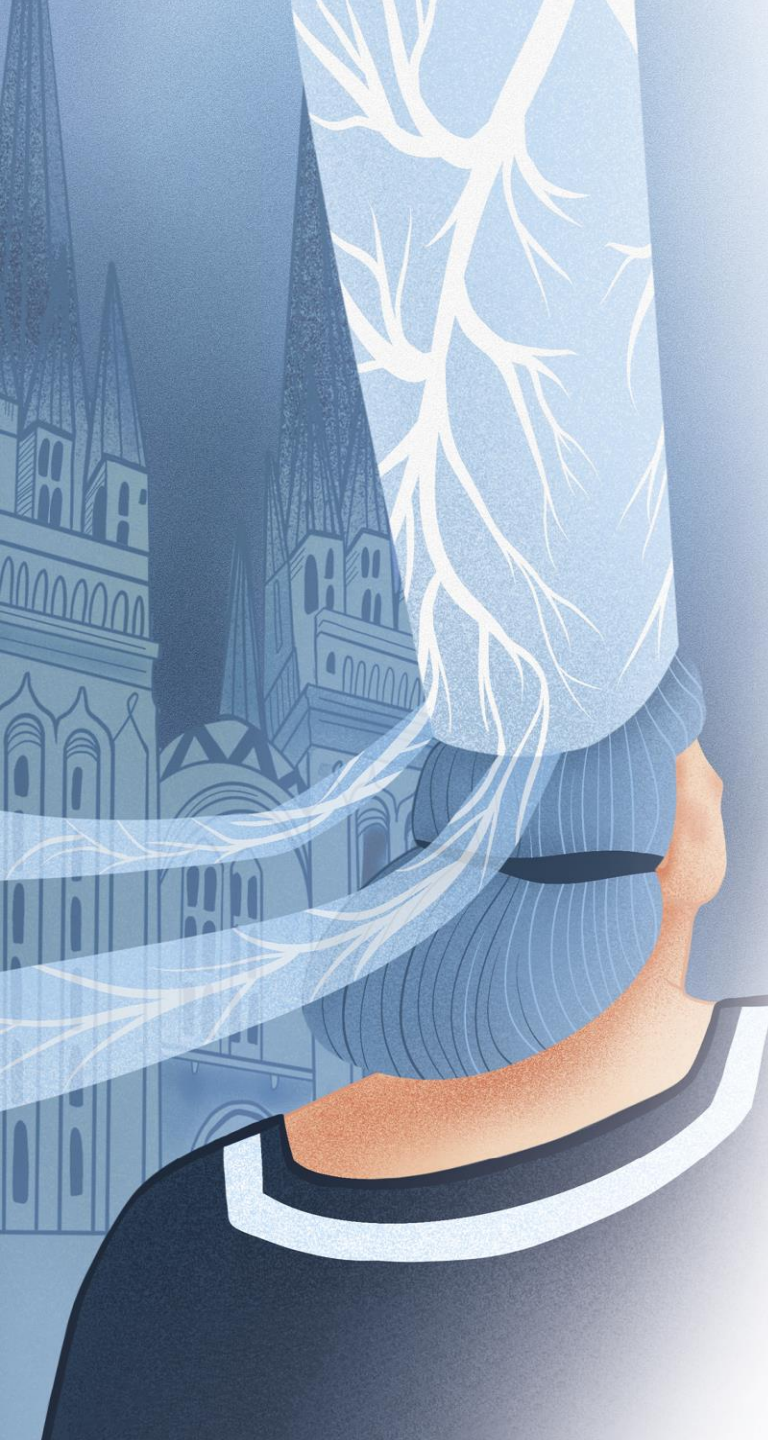
*Dr KERJOUAN Mallorie*

*Service de pneumologie CHU RENNES*

*Centre de Référence Maladies Pulmonaires Rares*

**J21** Quimper  
26 et 27  
septembre  
2024





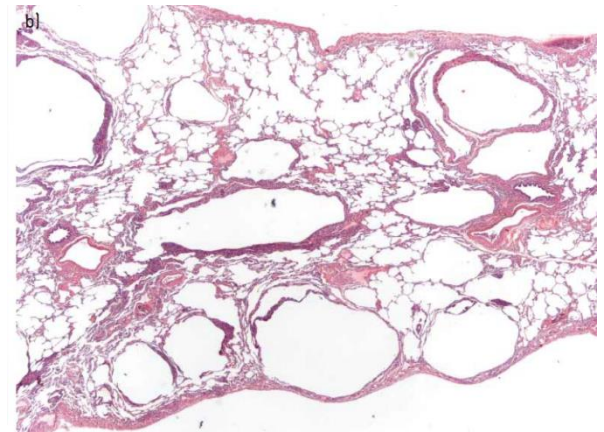
# Qu'est-ce qu'un kyste pulmonaire?

**J21** Quimper  
26 et 27  
septembre  
2024



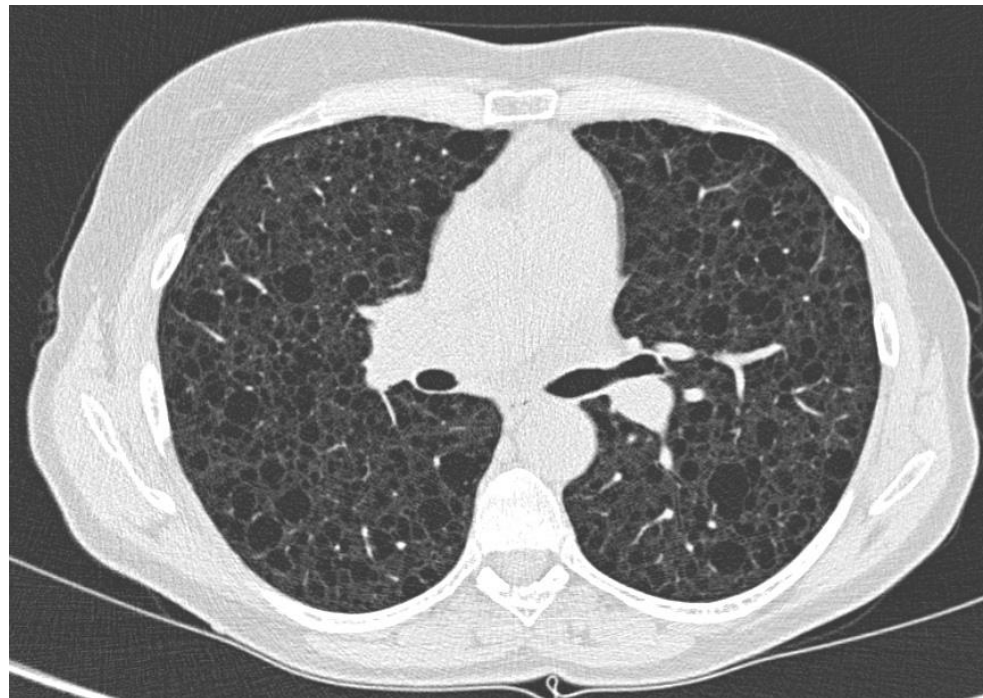
# Le kyste pulmonaire

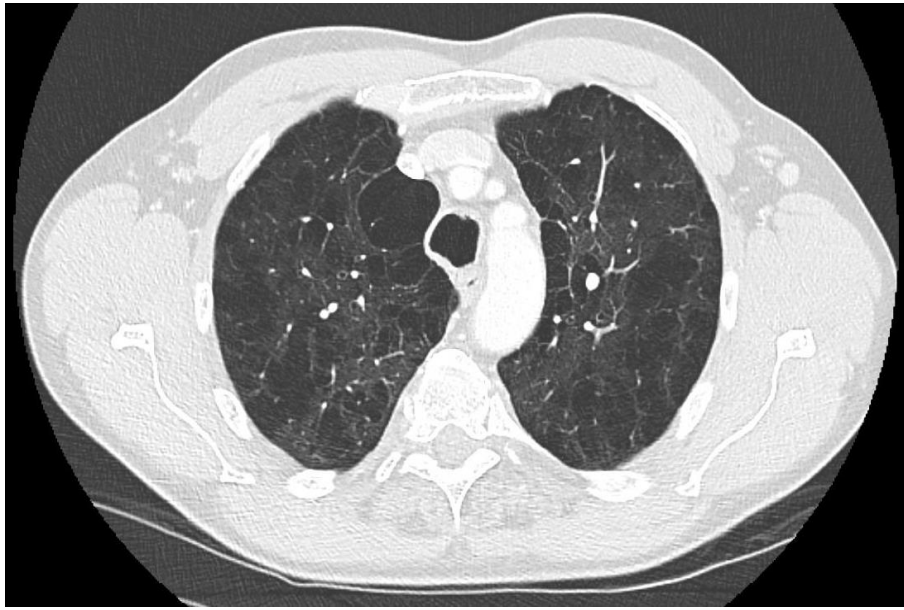
- ▶ En TDM : **image de densité aérique entourée d'une paroi** = interface visible avec le poumon adjacent; paroi fine < 3mm
- ▶ En anapath : Cavité aérique entourée de cellules fibreuses ou épithéliales
- ▶ Mécanismes :
  - Ball valve effect : expansion des petites VA
  - Dégradation du parenchyme pulmonaire par MMP
  - Dilatation ischémique des petites VA du fait de l'obstruction / infiltration des capillaires irrigant les VA





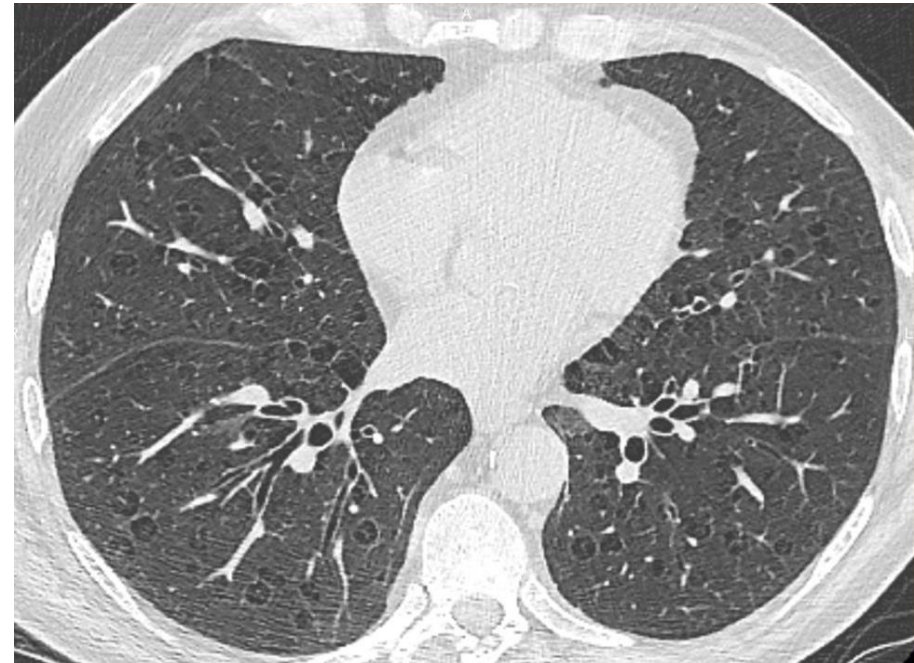
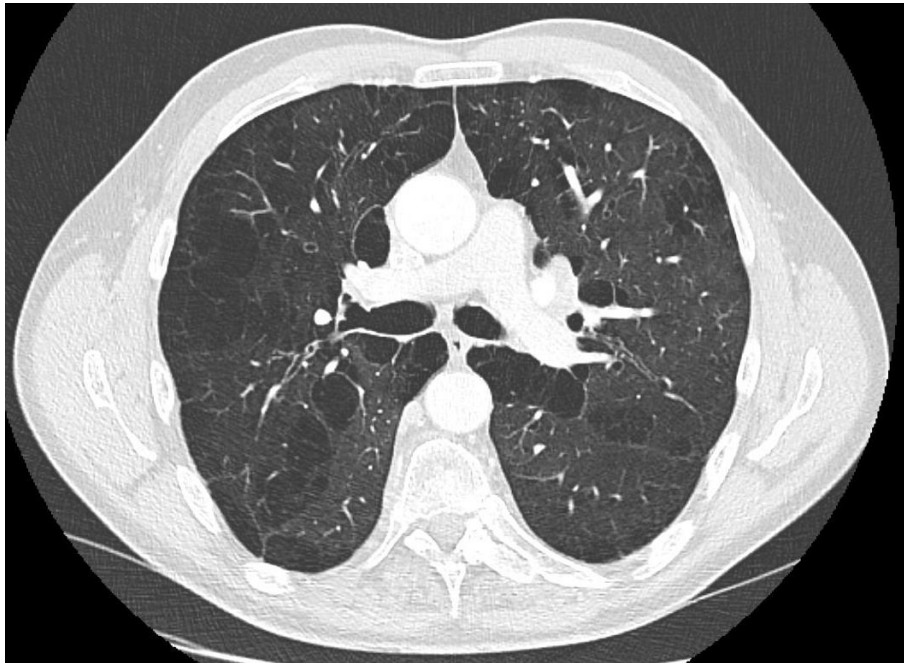
*Des scanners étiquetés  
emphysème ayant conduit à  
une errance diagnostique de  
plusieurs années...*

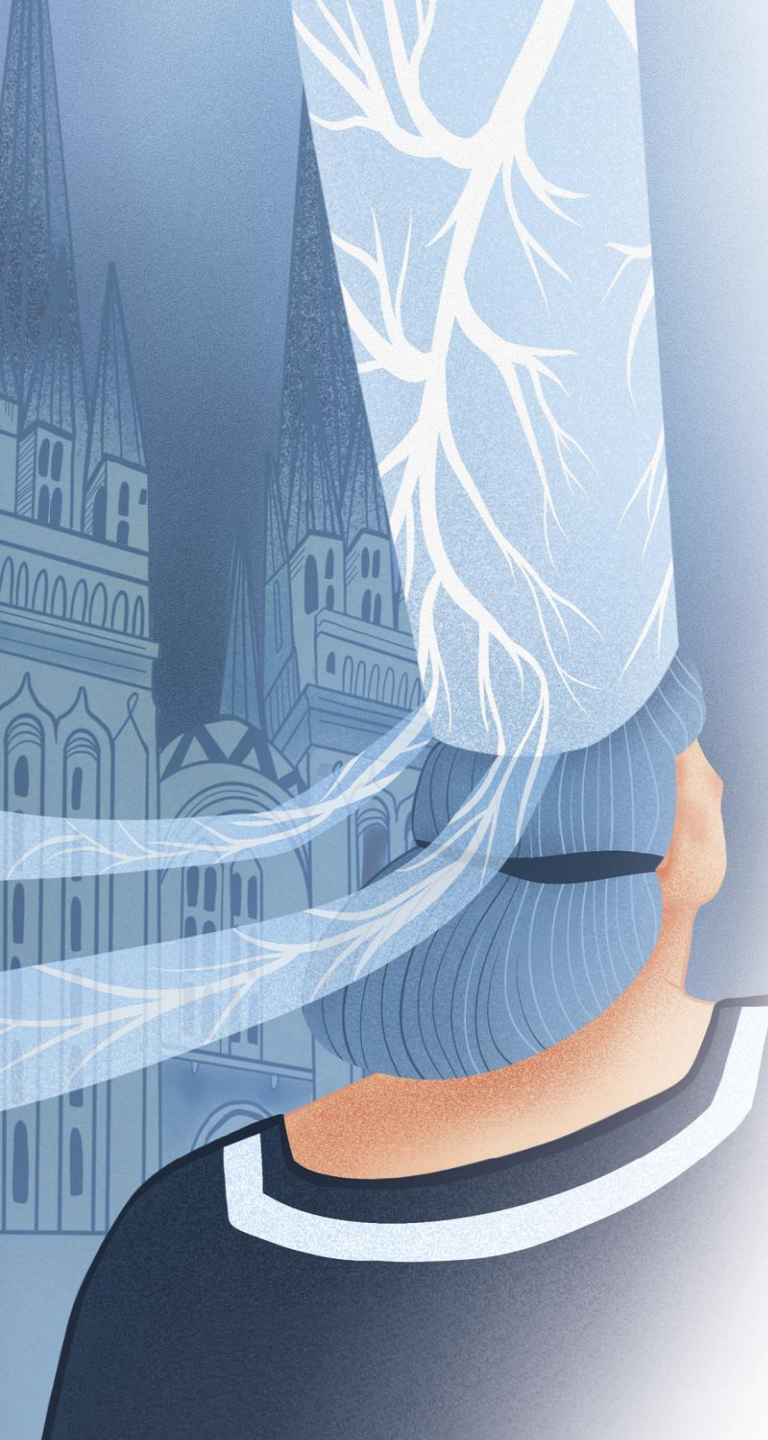




# Emphysème centrolobulaire

*Destruction parenchymateuse  
pulmonaire  
Pas de paroi (pas si facile...)  
Artère centrolobulaire visible*





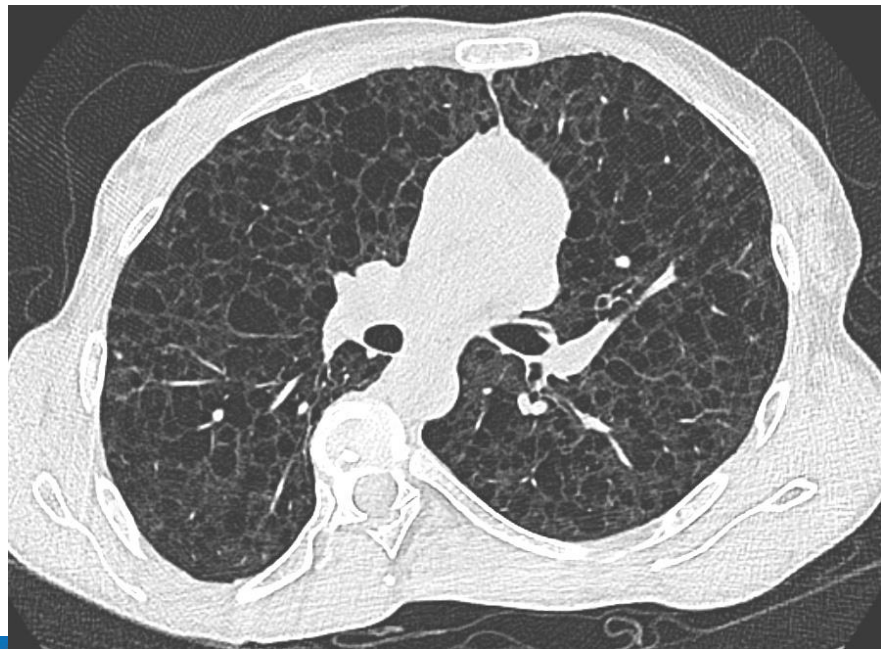
# Cas clinique N° 1

**J21** Quimper  
26 et 27  
septembre  
2024



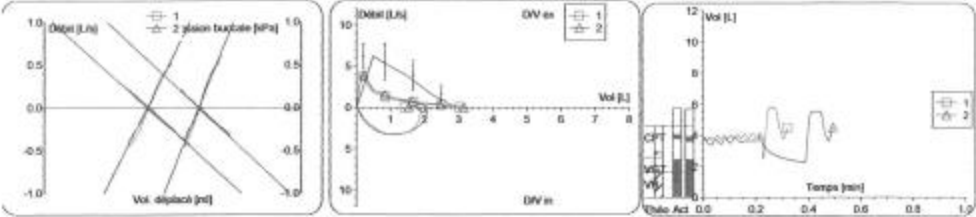
## Madame C. C, 49 ans

- ▶ Asthme tardif, sans terrain atopique, difficile à équilibrer, chez une non fumeuse, responsable d'un TVO, avec « emphysème » sur la TDM.



# Madame C. C, 49 ans

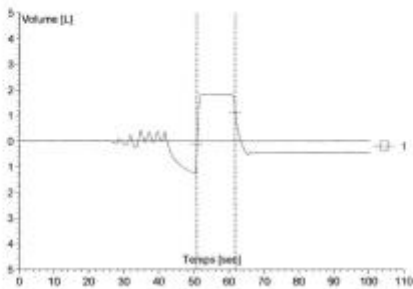
## PLETHYSMOGRAPHIE



		-2DS	Théo + 2DS	Base	% théo	BD	BD%théo	% pré/post
Date				09/02/18		09/02/18		
Heure				09:48:57		10:14:38		
CV IN	[L]	2.31	3.00	3.69	3.31	110	3.27	109
VRE	[L]	0.98	0.98	0.98	1.36	138	1.18	121
VRI	[L]				1.71		1.78	4
CI	[L]	2.02	2.02	2.02	1.96	97	2.08	103
VT	[L]	0.36	0.36	0.36	0.25	67	0.31	84
FR	[L/MIN]	20.00	20.00	20.00	38.05	190	38.88	194
CVF	[L]	2.23	2.93	3.64	3.00	102	3.15	107
VEMS	[L]	1.88	2.51	3.13	1.39	56	1.52	61
VEMS % CV IN	[%]	69.89	80.17	90.85	42.01	57	46.58	58
VEMS % CVF	[%]				46.38		48.34	4
DEP	[L/s]	4.75	6.22	7.70	3.79	61	3.94	63
DEM 75	[L/s]	3.33	5.54	7.76	1.27	23	1.50	27
DEM 50	[L/s]	2.08	3.88	5.68	0.68	18	0.76	20
DEM 25	[L/s]	0.47	1.60	2.74	0.31	20	0.31	19
DEMM 25/75	[L/s]	1.92	3.31	4.70	0.62	19	0.66	20
V réextrapol % CVF	[%]				1.33		1.27	-5
Vol. réextrapol ex	[L]				0.04		0.04	0
SR AW	[KPA*S]	0.96	0.96	0.96	1.78	185	1.44	150
SG AW	[L/(KPA*S)]	1.04	1.04	1.04	0.56	54	0.69	67
VGT	[L]	1.79	2.61	3.43	3.79	145	3.61	139
VR	[L]	1.06	1.63	2.20	2.44	150	2.43	149
CPT	[L]	3.71	4.70	5.70	5.75	122	5.70	121
VR % CPT	[%]	25.38	34.94	44.50	42.40	121	42.69	122

## DIFFUSION EN APNEE

résultats pour un taux standard d'hémoglobine



		LNI	Théo	LNS	Base	%théo	Post	%(théo	D%(Post/Base)
Date					09/02/18				
Heure					09:48:57				
TA	[S]				10.85				
CPT-He	[L]	3.71	4.70	5.70	4.50	96			
VA	[L]	4.55	4.55	4.55	4.39	96			
VIN	[L]	2.31	3.00	3.69	3.11	103			
VRE	[L]	0.98	0.98	0.98	1.26	129			
TLCO S	[MMOL/MIN/KPA]	6.04	7.96	9.88	3.72	47			
TLCO/VA	[mmol/min/kPa/L]	1.15	1.69	2.23	0.85	50			



# Madame C. C, 49 ans

---

- ▶ **Aucun antécédent**
- ▶ **Pas de tabagisme**
- ▶ **Pas de terrain familial**
  
- ▶ **Examen physique normal**
  
- ▶ **Biologie « standard » normale**
  
- ▶ **Cs dermatologique : pas d'anomalie**

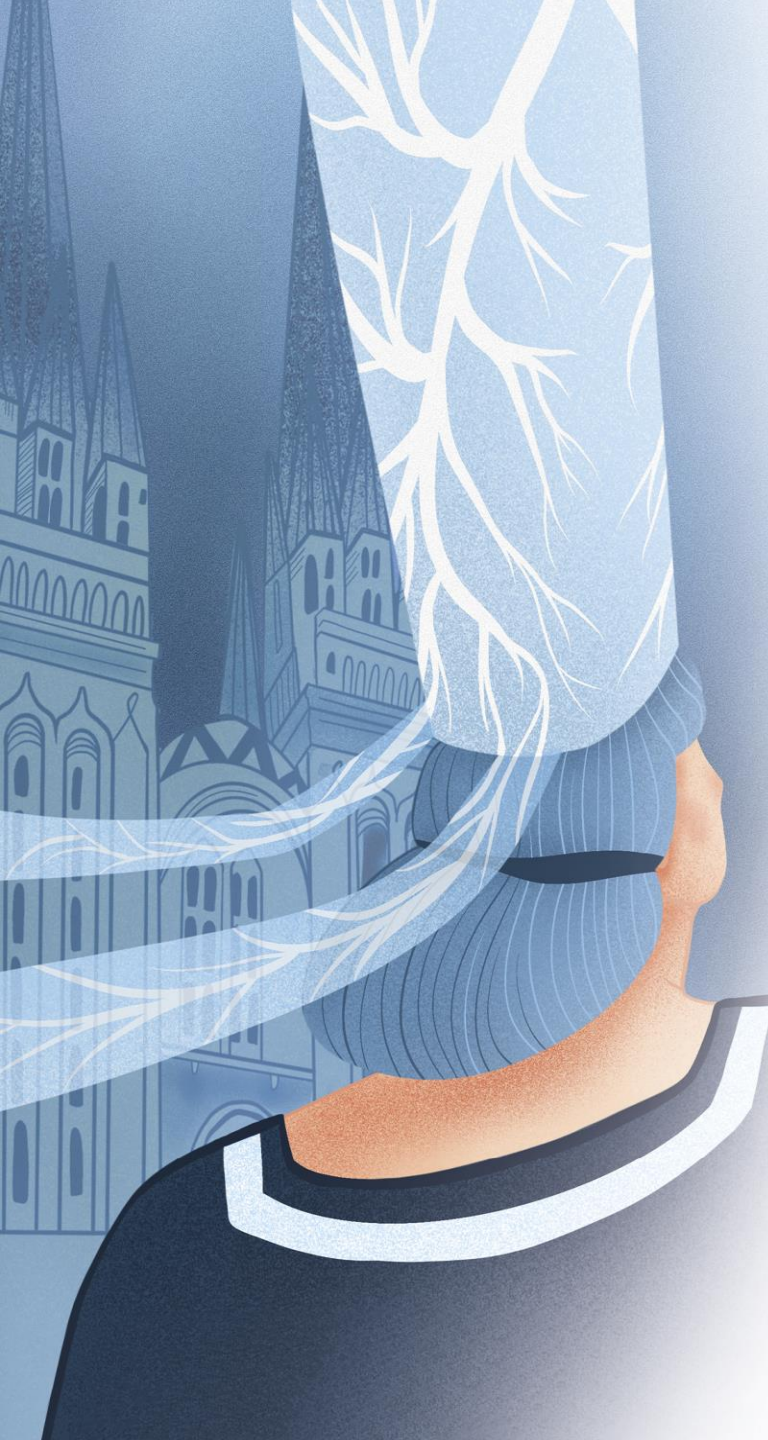
# Madame C. C, 49 ans

- ▶ Aucun antécédent
- ▶ Pas de tabagisme
- ▶ Pas de terrain familial
  
- ▶ Examen physique normal
  
- ▶ Biologie « standard » normale
  
- ▶ Cs dermatologique : pas d'anomalie
  
- ▶ **TDM abdominale** : pas de lésion rénale

## ALLERGIE ET IMMUNOMONITORAGE

Drs L. Garnier (04 78 86 29 93), S. Viel (04 78 86 41 77)

IMMUNOMONITORAGE				
	Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antécédents
<b>EXPLORATION DES CYTOKINES</b>				
Les résultats de dosage de cytokine sont obtenus à l'aide de réactifs destinés à la recherche clinique				
<b>DOSAGE DE FACTEURS DE CROISSANCE</b>				
VEGF-D sérique <small>Testkit ELISA VEGF-D System</small>	*1221.0	pg/mL	150.0-650.0	
Commentaire :	Une élévation du VEGF-D peut être en faveur d'une lymphangioliéiomyomatose. Résultat à interpréter en fonction du contexte clinique et à confronter à l'ensemble des examens réalisés chez ce patient.			
<b>NON CONFORMITE</b>				
1ère non conformité	Prescription : VEGF-D sérique; Motif : Nature du prélèvement : non précisée ou ambiguïté; Action curative : Non-conformité signalée sur le compte-rendu de résultat			
Secteur allergie et immunomonitorage	Examen accepté par dérogation par Lorna GARNIER			



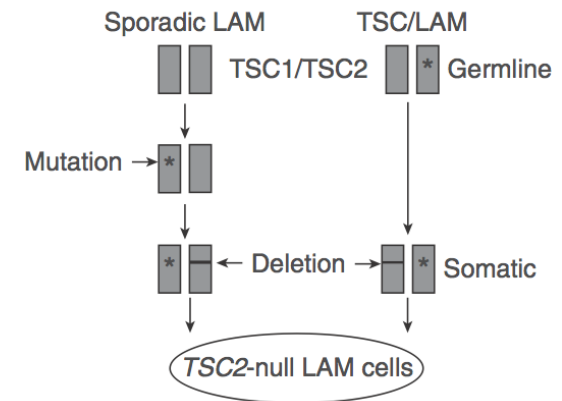
# La lymphangioléiomyomatose (LAM)

**J21** Quimper  
26 et 27  
septembre  
2024

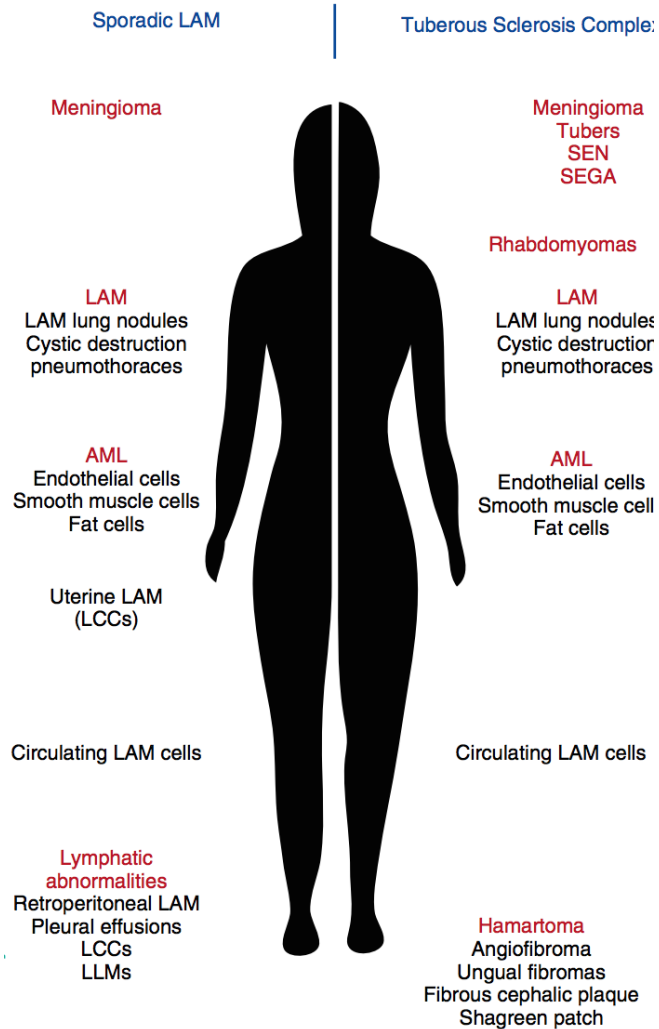


# Lymphangioliéiomyomatose : LAM

- ▶ Maladie rare : Atteinte **poumons, reins, système lymphatique**
- ▶ Pathologie quasi exclusivement **féminine**, en période d'activité génitale
- ▶ Prévalence 3-8/million femmes adultes, incidence 0,23-0,31/million de femmes/an
- ▶ Prolifération de **cellules musculaires lisses anormales** (cellules LAM) conduisant à une destruction kystique progressive des poumons – néoplasme de bas grade métastasiant
- ▶ **Mutations TSC1** (code pour l'hamartine) ou **TSC2** (code pour la tubérine): **activation constitutive de la voie mTor** : croissance et prolifération cellulaire
  - Mutations somatiques dans les cellules LAM : S-LAM
  - Mutations germinales : STB-LAM





# LAM : sporadique ou associée à une STB?



- ▶ Prévalence 1/6000 naissances
- ▶ **Importance de l'interrogatoire (atcd personnels et familiaux) et de l'examen physique**
- ▶ Avis dermatologique large
- ▶ Bilan ophtalmologique
- ▶ Orientation vers la génétique au moindre doute



## Tuberous sclerosis complex for the pulmonologist

Yasmine Rebaine<sup>1,2,3,8</sup>, Mouhamad Nasser <sup>1,8</sup>, Barbara Girerd<sup>4,5,6</sup>, Caroline Leroux<sup>7</sup> and Vincent Cottin <sup>1,7</sup>



## 6.3 Annexe 3 : Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

(Critères internationaux d'après Northrup H et al, *Pediatr Neurol.* 2013 ; 49 :243-54)

**A. Critères diagnostiques génétiques** : identification d'une mutation pathogénique du gène *TSC1* ou *TSC2*

**B. Critères diagnostiques cliniques** :

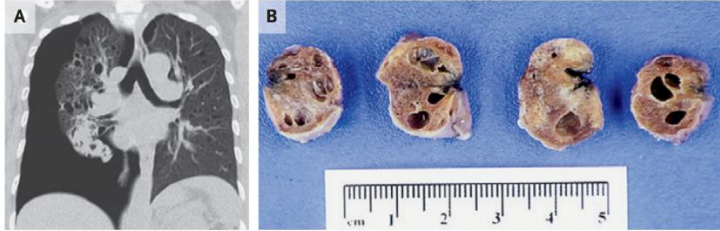
Critères majeurs	Critères mineurs
1. Tâches hypochromiques ( $\geq 3$ ; d'au moins 5 mm de diamètre)	1. Lésions cutanées hypochromiques « en confetti »
2. Angiofibromes faciaux ( $\geq 3$ ) ou plaque fibreuse céphalique	2. Puits de l'émail dentaire ( $\geq 3$ )
3. Fibromes unguéaux ( $\geq 2$ )	3. Fibromes intra-oraux ( $\geq 2$ )
4. Plaque en « peau de chagrin »	4. Tâche achromique rétinienne
5. Hamartomes rétinien multiples	5. Kystes rénaux multiples
6. Dysplasies corticales*	6. Hamartomes non rénaux
7. Nodule sous-épendymaire (SEN)	
8. Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA)	
9. Rhabdomyome cardiaque	
10. Lymphangioliéomyomatose (LAM)**	
11. Angiomyolipomes ( $\geq 2$ )**	

\*Incluent les tubers corticaux et les anomalies radiaires de la substance blanche.

\*\*La présence de ces deux critères majeurs (LAM et angiomyolipomes) sans autre manifestation ne permet pas de poser un diagnostic définitif de STB.

**Diagnostic certain** : 2 critères majeurs, ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs

**Diagnostic possible** : 1 critère majeur, ou au moins 2 critères mineurs



# Clinique de la LAM

- ▶ **Pneumothorax récidivants** : SF révélateur chez 40%, dans l'histoire de 70% des patientes, RR 1000 / non LAM, 75% de risque de récurrence
- ▶ **Dyspnée** progressivement croissante
- ▶ **Chylothorax 20%**, lymphangioliéiomyome (rétropéritone 10%), lymphadénopathies
- ▶ Toux, chyloptysie, ascite chyleuse 5%, chylurie, chylorrhée vaginale
- ▶ SF SC en rapport avec une éventuelle **STB associée** (peau, œil, cerveau)

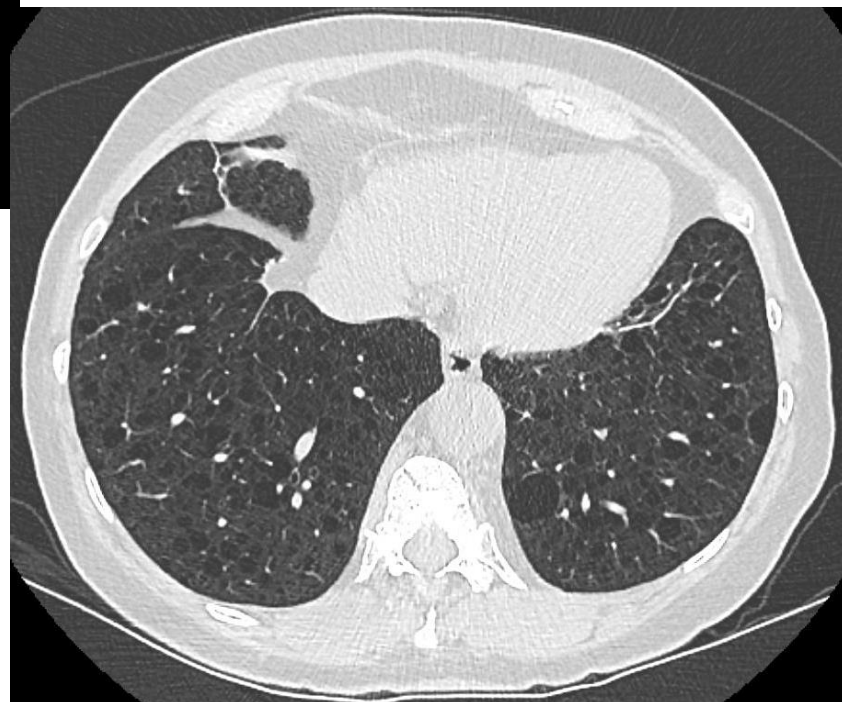
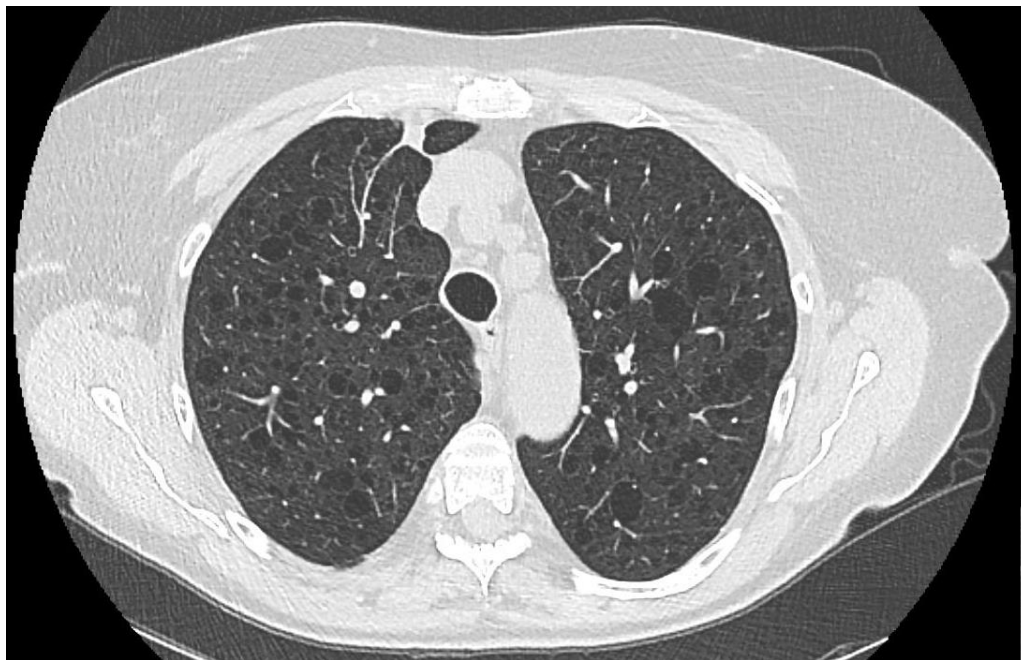
Délai au diagnostic  
3 à 5 ans



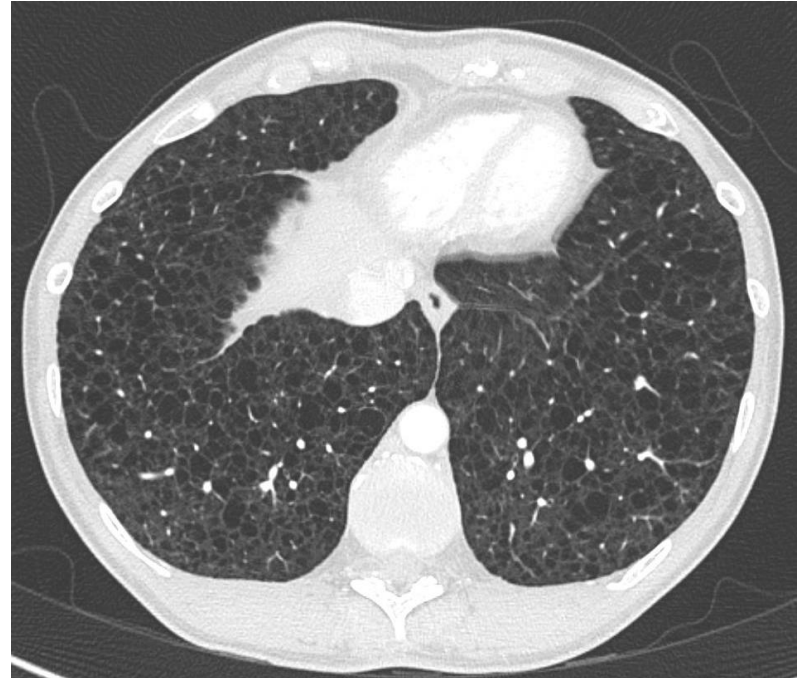
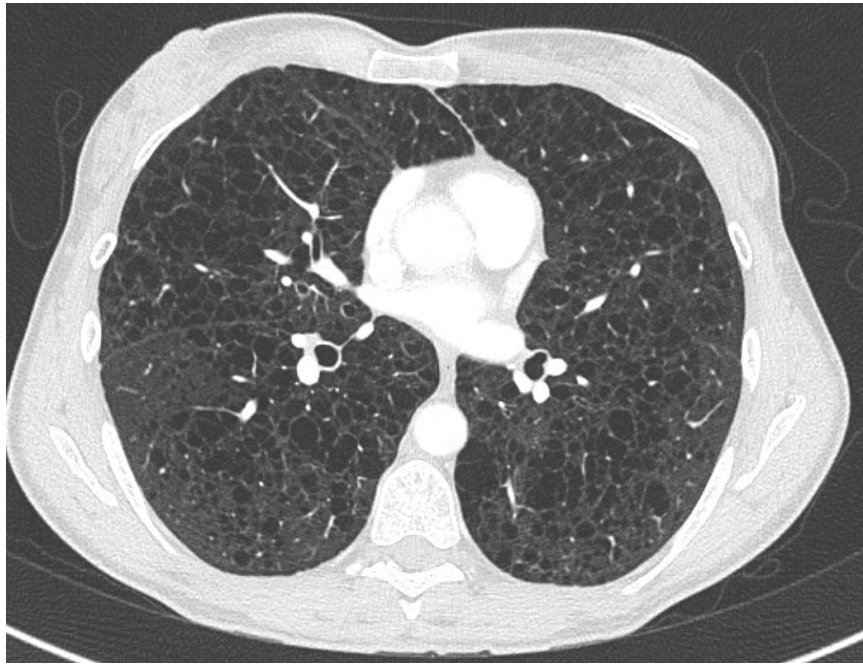
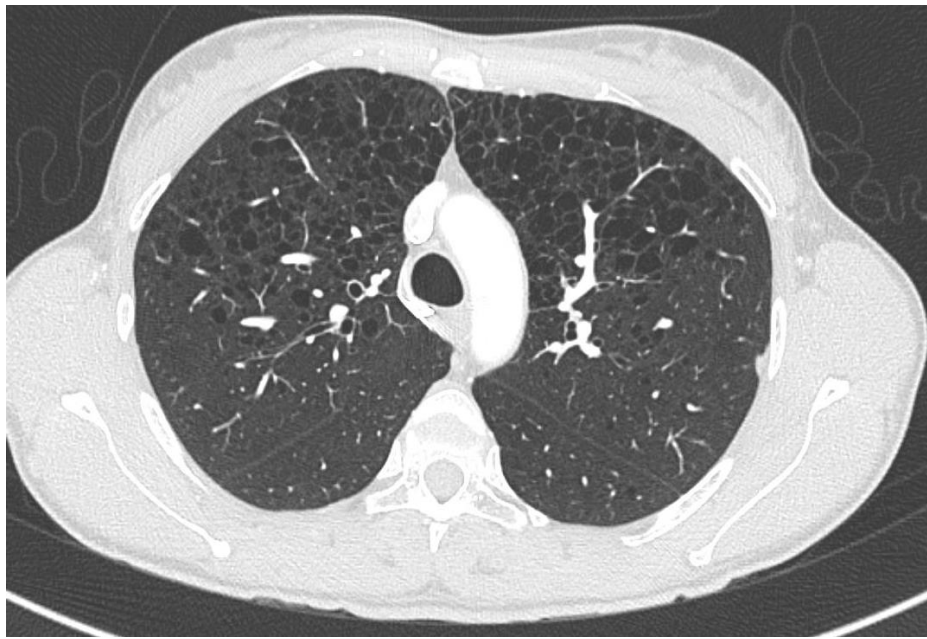
- ▶ **TDM Thoracique** HR coupes millimétriques = élément clé du diagnostic
  - **Kystes multiples toujours présents (> 10)**
    - à parois fines (à peine visible, < 2mm),
    - généralement ronds,
    - de contours bien définis,
    - dont la taille peut varier de 2 - 5 mm à 30 mm, homogènes
    - de distribution aléatoire et bilatérale, sans prédominance de territoire,
    - au sein d'un parenchyme sain / pas d'autre lésion élémentaire associée
  - TDM caractéristique si > 10 kystes tels que décrits, compatibles si 2-10 kystes
  - Lymphangiomes kystiques
  - Adénopathies chyleuses
  - Chylothorax

*Elia, ERR, 2020  
Gupta, Chest, 2019  
Gupta, ERJ, 2017,*

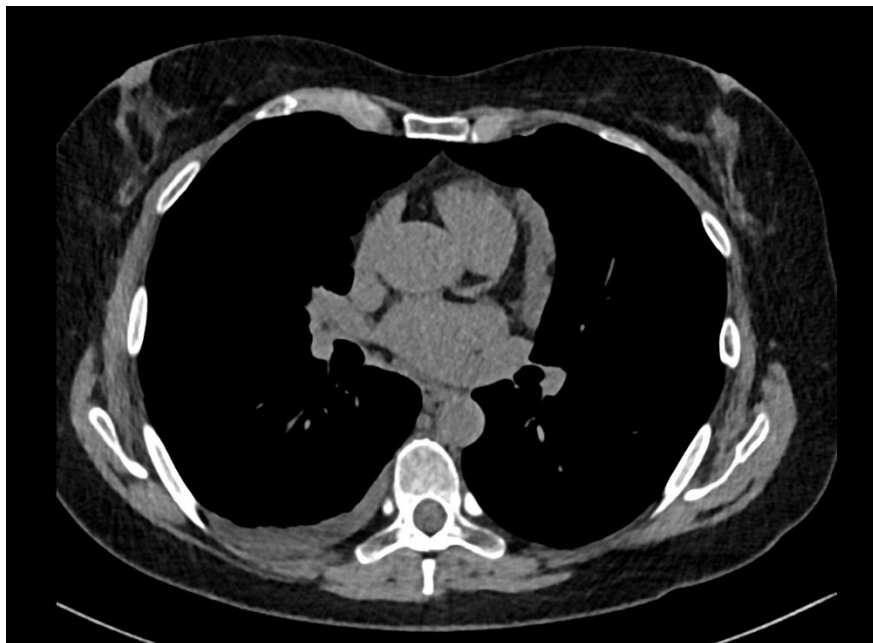
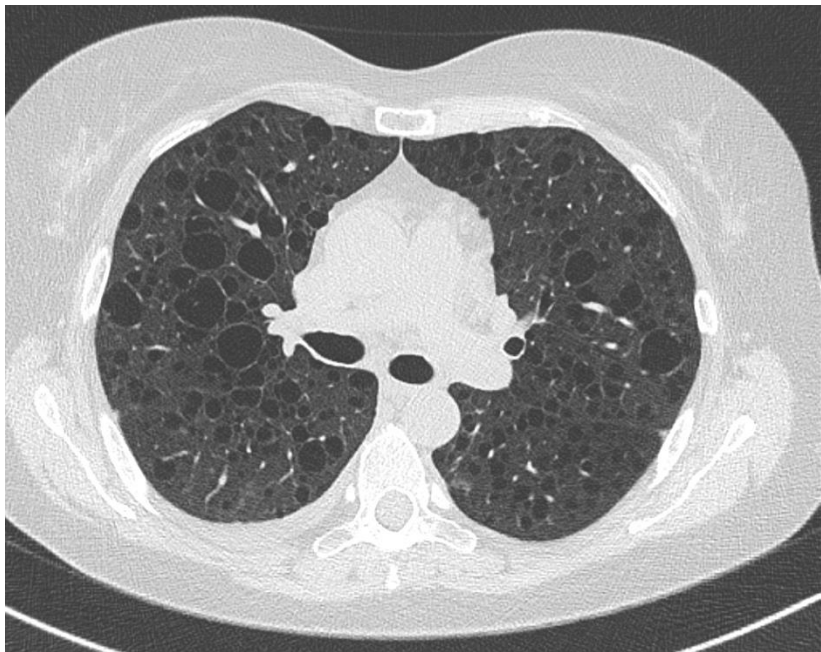
B. Fr

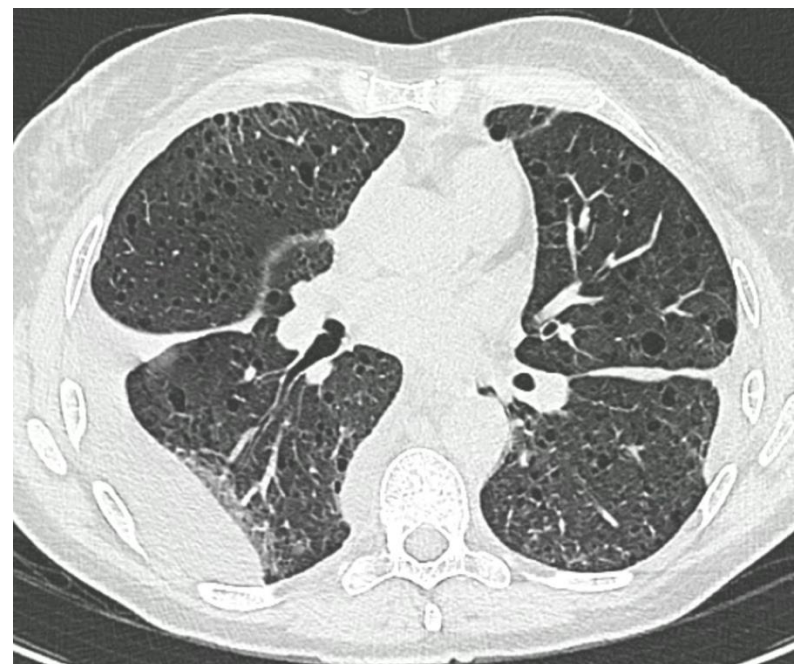


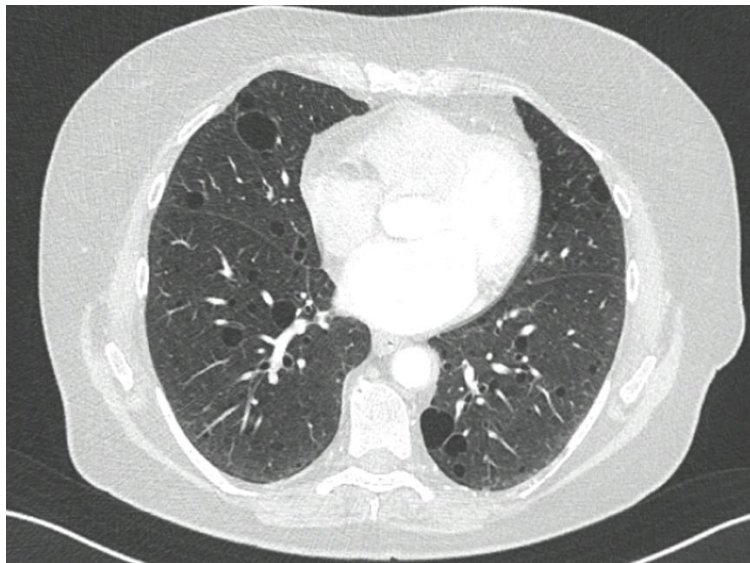
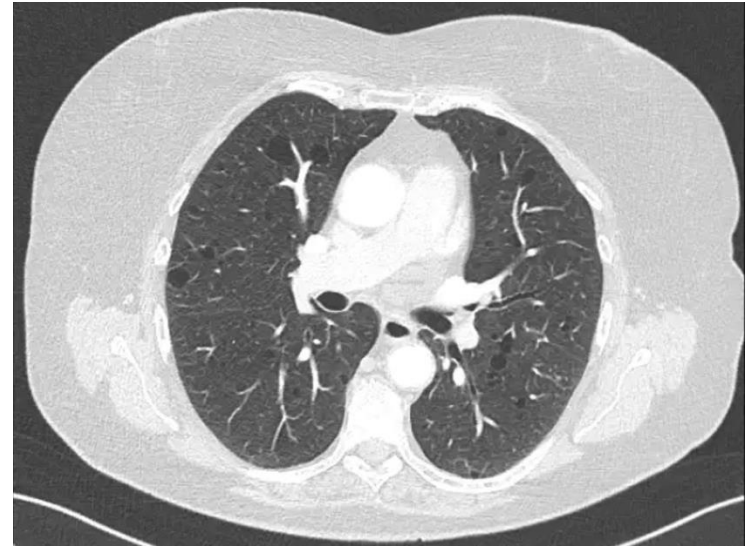
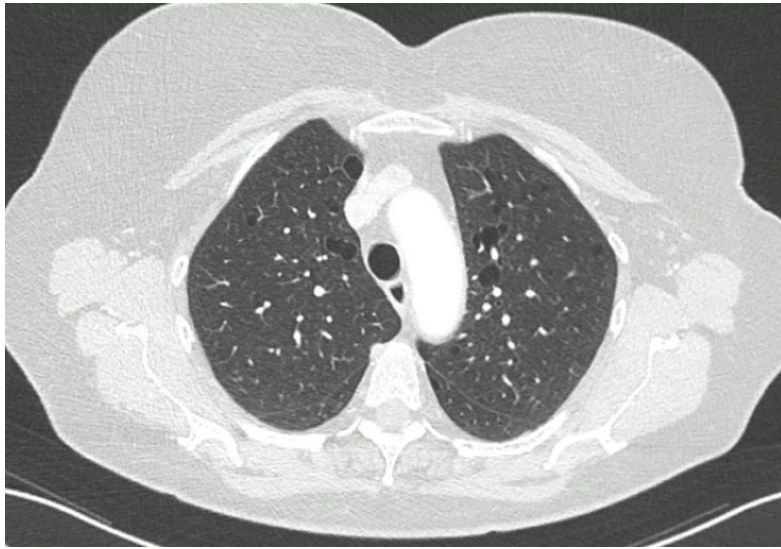
C. Ma



N. Ch







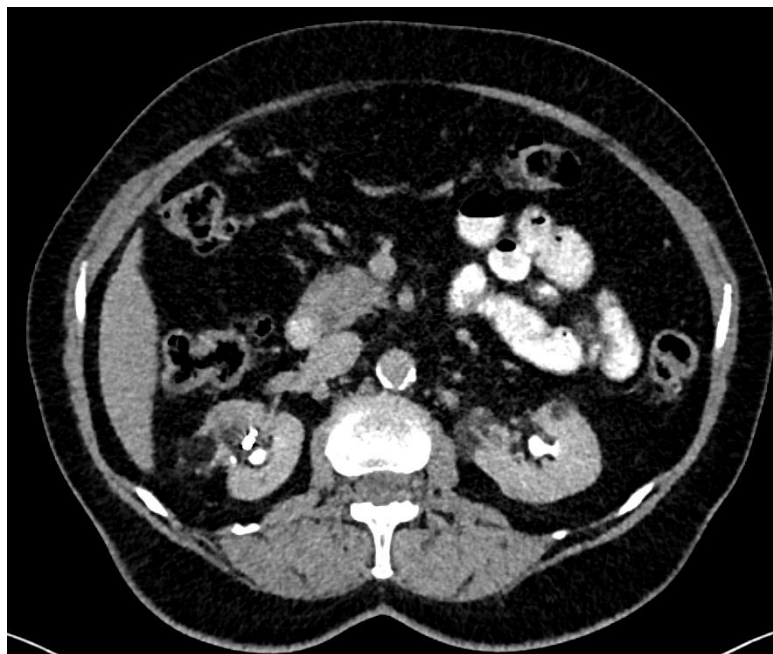
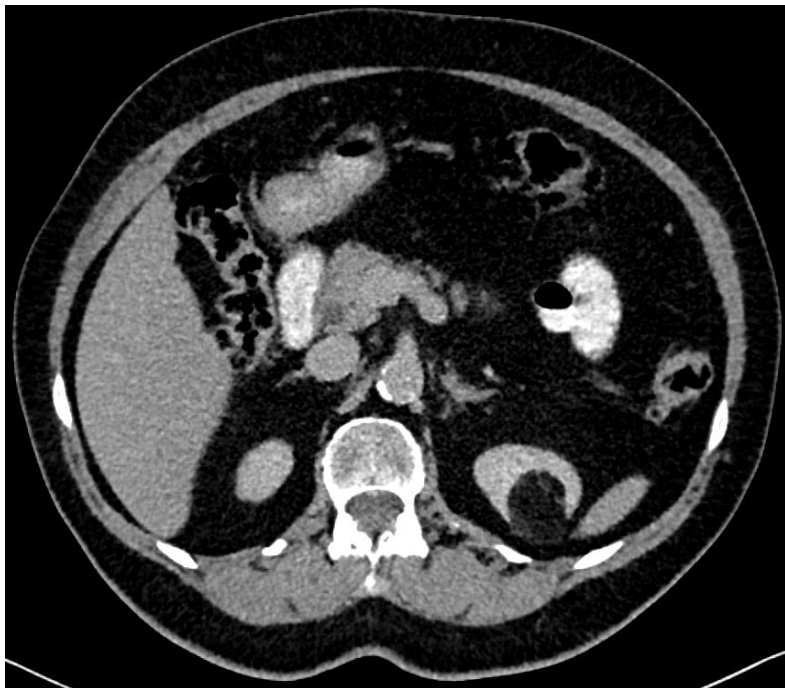
# Bilan complémentaire

---

- ▶ **TDM abdominale** : AML, lymphangioliomyomes
  - AML chez 40-50% des S-LAM, 80-90% des STB-LAM
  - risque hémorragique (> si STB)
  - hémorragie possiblement inaugurale
  - embolisation > chirurgie; inh mTor
  
- ▶ **IRM cérébrale** : pas systématique
  - méningiome si prise de macroprogestatifs (acétate de chlormadinone ou acétate de nomégestrol)
  - Arguments pour STB : nodule sous épendymaire, SEGA

*Elia, ERR, 2020  
Gupta, Chest, 2019  
Gupta, ERJ, 2017,*

# Angiomyolipomes rénaux





# Bilan fonctionnel

- ▶ EFR : **TVO**, distension thoracique, diminution de la DLCO
  - Réversibilité 20 à 30%
  - Baisse de 60 à 120 ml de VEMS / an
  - NHLBI LAM registry (n=246) : - 90ml/an
    - (118/74 pré / post ménopause)

TABLE 2 ] Baseline Pulmonary Function Test Values of the NHLBI LAM Registry Cohort

Characteristic	Mean Value	SD	% Predicted	SD
FEV <sub>1</sub>	2.1 L	0.79	69	24
FVC	3.2 L	0.73	86	17
Dlco	15.4 mL/ mmHg/ min	6.3	63	24

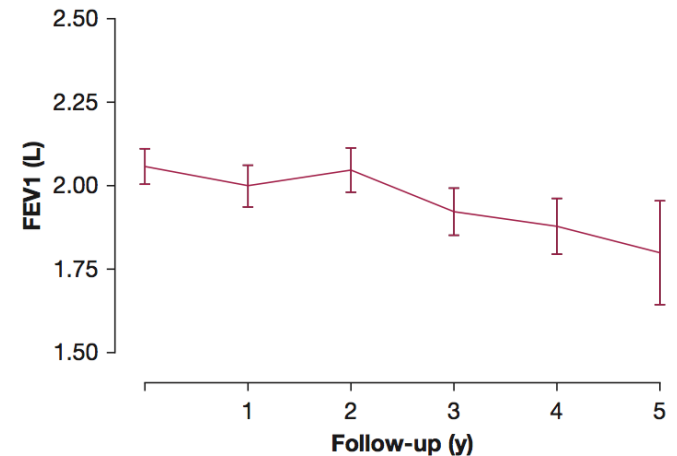


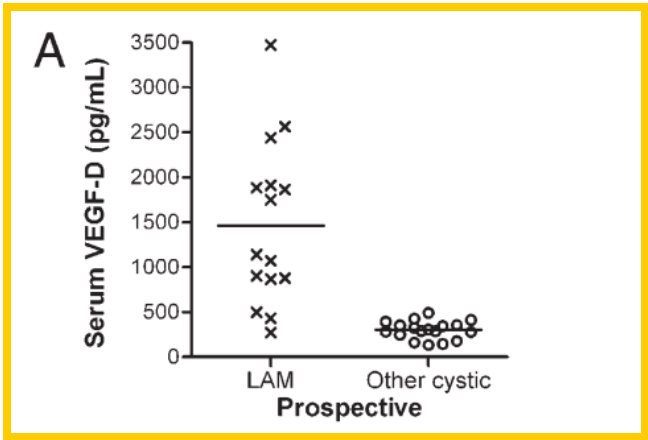
Figure 1 – FEV<sub>1</sub> decline over time in the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Registry Cohort.

- Cohorte chinoise PUMCH (n=167) : - 91 ml/an

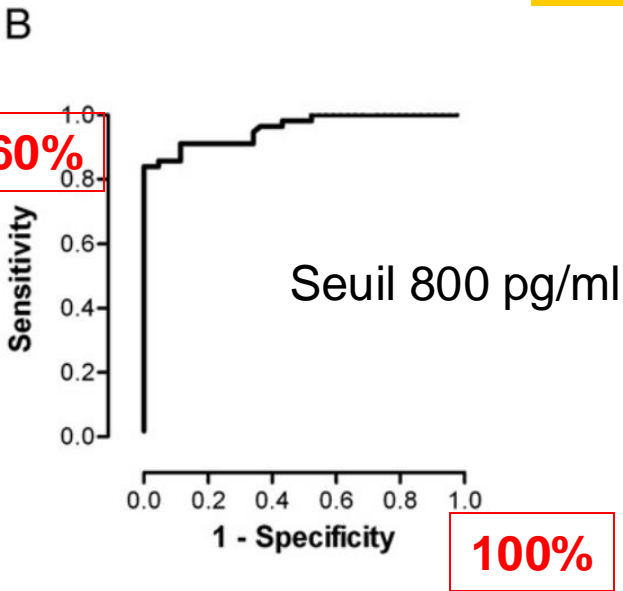
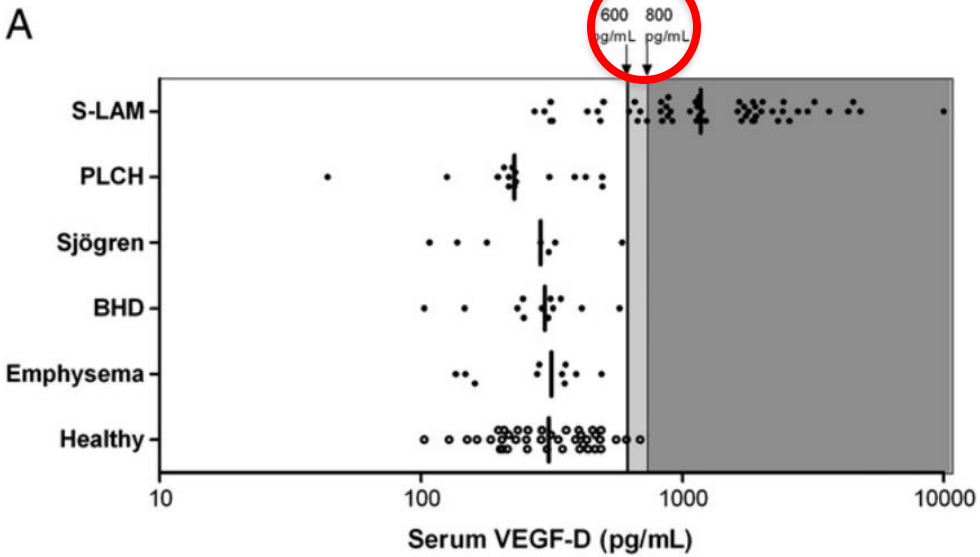
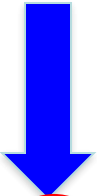
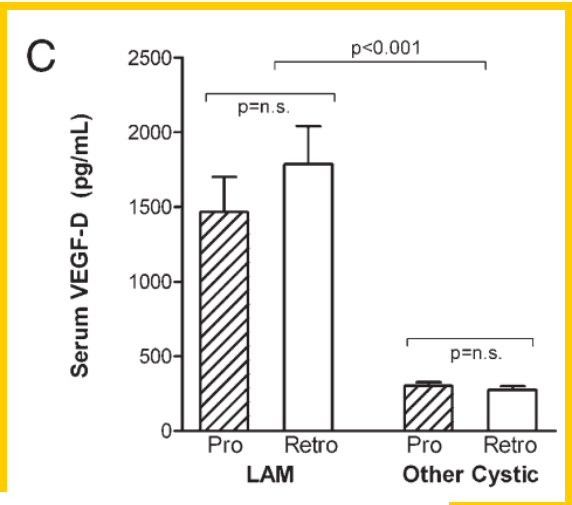
Elia, ERR, 2020  
Gupta, Chest, 2019  
Gupta, ERJ, 2017  
Xu, Chest, 2023



Category	No.
S-LAM	56
TSC with LAM	28
Emphysema	10
PLCH	15
BHD	12
Sjögren with cystic lung disease	7
TSC only	17
Lymphangiomatosis	10
Healthy volunteers	40

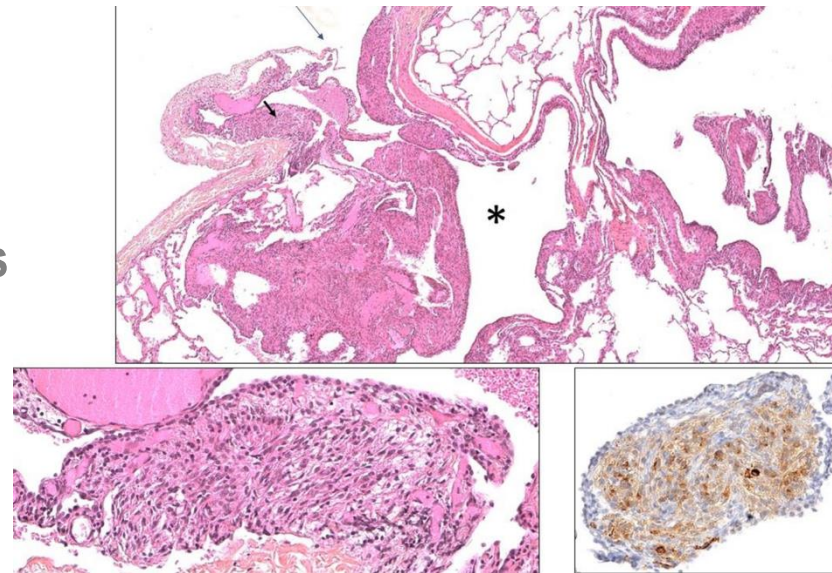


## Intérêt du VEGF-D



30% des patientes ont un VEGF D normal

- ▶ **Histologie** (BTB > BPC) : kystes et prolifération multifocale de *cellules musculaires lisses immatures* dites cellules de LAM typiquement sur les voies lymphatiques (sous la plèvre et autour des axes bronchovasculaires) et en bordure des kystes. Cellules LAM tantôt allongées d'aspect musculaire, tantôt arrondies d'aspect épithélioïde.
- ▶ En IHC : Expression marqueurs mélanocytaires **HMB 45** : spécifique++, musculaires (actine), et hormonaux (ER PR)
- ▶ HIA possible.



Elia, ERR, 2020  
Gupta, Chest, 2019  
Gupta, ERJ, 2017,



# Critères diagnostiques de la LAM

## LAM certaine

1. Tomodensitométrie (TDM) pulmonaire caractéristique<sup>a</sup> ou compatible<sup>a</sup>  
et  
biopsie pulmonaire remplissant les critères histopathologiques de LAM<sup>a</sup>
- OU
2. TDM pulmonaire caractéristique<sup>a</sup> et l'un des éléments suivants :
  - angiomyolipome (rein)<sup>b</sup>
  - épanchement chyleux thoracique ou abdominal<sup>c</sup>
  - lymphangioléiomyome<sup>d</sup> ou adénopathies atteintes par la LAM<sup>d</sup>
  - STB certaine ou probable<sup>e</sup>

## LAM probable

1. TDM caractéristique<sup>a</sup> et tableau clinique compatible<sup>f</sup>  
OU
2. TDM compatible<sup>a</sup> et un des éléments suivants :
  - angiomyolipome (rein)<sup>b</sup>
  - épanchement chyleux thoracique ou abdominal<sup>c</sup>

## LAM possible

TDM pulmonaire caractéristique<sup>a</sup> ou compatible<sup>a</sup>

## Notes

- a. comme défini dans l'article [7].
- b. diagnostiqué par TDM caractéristique et/ou examen histopathologique
- c. fondé sur les caractéristiques visuelles et/ou biochimiques de l'épanchement
- d. fondé sur l'examen histopathologique

VEGF-D as a diagnostic test

**Seuil > 800 pg/ml**

For patients whose CT scan shows cystic abnormalities characteristic of LAM but have no confirmatory clinical or extrapulmonary radiologic features of LAM, we recommend VEGF-D testing before consideration of proceeding to diagnostic lung biopsy. ("Confirmatory features of LAM" include tuberous sclerosis complex, angiomyolipomas, chylous pleural effusions or ascites, and cystic lymphangioleiomyomas.)

es incluant pneumothorax (général) et/ou altération des reins, pleuresies, pleuresies chroniques comme observé dans

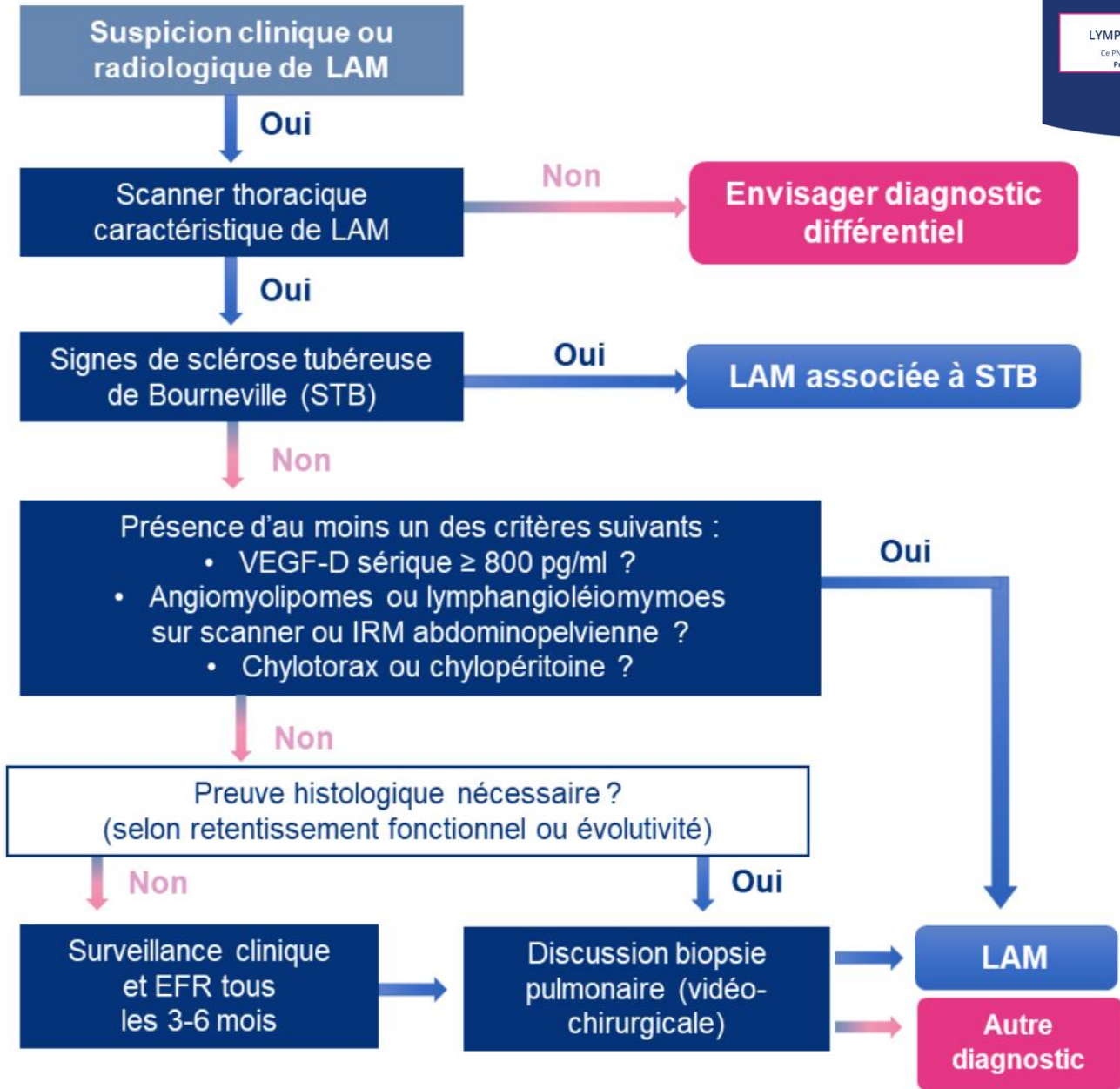
## Tableau 1. Critères diagnostiques de la LAM

### 1. Aspect caractéristique ou compatible avec la LAM au scanner thoracique, et

### 2. Un au moins des critères suivants :

- Angiomyolipome rénal
- Lymphangioliomyome rétropéritonéal ou pelvien
- Taux élevé ( $\geq 800$  pg/mL) de VEGF-D sanguin
- Pleurésie ou ascite chyleuse, fondées sur les caractéristiques visuelles et/ou biochimiques de l'épanchement
- Contexte de STB
- Confirmation histologique de LAM par un anatomopathologiste spécialisé sur une biopsie (pulmonaire, ganglionnaire, voire de lymphangioliomyome), qui n'est nécessaire que chez une minorité de patientes

**Figure 12. Algorithme diagnostique de la LAM.**

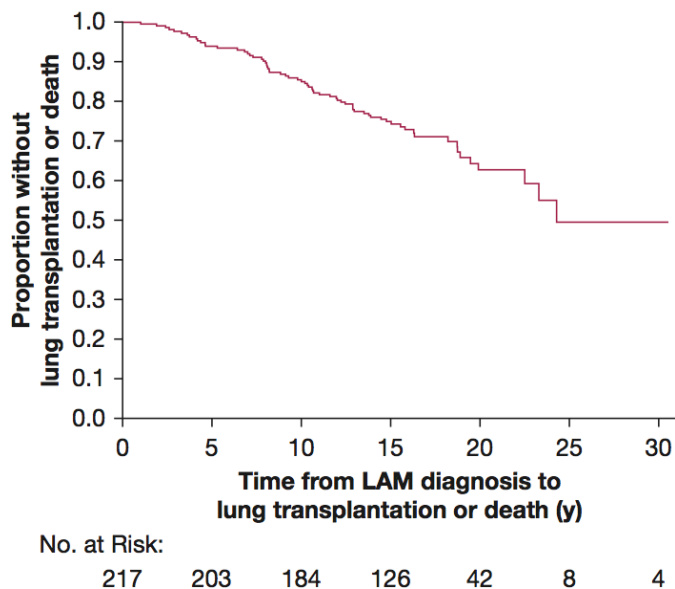


**TABLE 1 ]** Baseline Characteristics of the NHLBI LAM Registry Cohort (N = 217)

Characteristic	Mean ± SD or No. (%)
Age at initial registry visit, y	44 ± 10
Age at disease diagnosis, y	41 ± 10
VEGF-D, pg/mL	1,572 ± 1,696
CT score	11 ± 5
No. of patients with sporadic LAM	180 (83)
No. of patients with TSC-LAM	36 (17)
No. of postmenopausal patients	135 (62)
No. of patients with renal AML(s)	88 (41)
No. of patients with at least one spontaneous pneumothorax	120 (55)
No. of patients with a bronchodilator response	48 (22)
No. of patients with supplemental oxygen use	70 (32)

## Quel pronostic ?

- ▶ Cohorte de la NHLBI
  - N=246 entre 1998 et 2001
- ▶ **Survie à 5, 10, 15 et 20 ans sans greffe : 94%, 85%, 75%, 64%**



**TABLE 5 ]** Multiple Cox Regression Model for Progression to Death or Lung Transplantation (Adjusted for Age at Diagnosis)

Characteristic	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
FEV <sub>1</sub> % predicted	0.97 (0.96-0.99)	.008
Dlco % predicted	0.97 (0.95-0.99)	.001
Postmenopausal status		.0002
No	Reference	
Yes	0.30 (0.16-0.57)	

Figure 2 – Kaplan-Meier curve showing death/transplantation as outcome from the time of diagnosis. LAM = lymphangioleiomyomatosis.

# Facteurs associés à la progression et la mortalité

## ► Cohorte chinoise LAM registry study Hôpital Pékin PUMCH 2011-2019

**TABLE 2 ]** Generalized Linear Regression Model of Annual Average Change of FEV<sub>1</sub>

Variable	Estimation (SE)	95% CI	P Value
+ Sirolimus (with vs without)	65.56	29.06-102.06	< .001
- CT scan severity grade (III vs I/II)	-67.11	-99.92 to -34.30	< .001
- VEGF-D (≥ 800 pg/mL vs < 800 pg/mL)	-38.86	-73.90 to -3.82	.031
+ Menopause reached (yes vs no)	27.58	-8.75 to 63.90	.138
+ Renal AML (yes vs no)	25.24	-3.20 to 53.68	.083
+ Pneumothorax (yes vs no)	-12.04	-42.16 to 18.09	.434
- FEV <sub>1</sub> (< 70% predicted vs ≥ 70% predicted)	-3.14	-42.33 to 36.04	.875
- Interaction (sirolimus × FEV <sub>1</sub> % predicted)	83.42	29.13-137.72	.003

**TABLE 4 ]** Stepwise Cox Proportional Hazards Analysis of Patients With Lymphangiomyomatosis by 8 Years of Follow-up

Variable	HR	95% CI	P Value
VEGF-D ≥ 2,000 pg/mL	3.194	1.358-7.517	.008
FEV <sub>1</sub> < 70% predicted	6.512	2.412-17.581	< .001
SGRQ symptoms domain score ≥ 50	2.095	1.060-4.142	.033
Sirolimus	0.149	0.075-0.299	< .001



# Mesures générales dans la LAM

▶ Traitement inhalé selon les EFR

▶ Réadaptation respiratoire

▶ Prévention : pas de tabac, activité physique, poids normal, vaccinations, **oestrogènes contre-indiqués**, dépistage de l'ostéoporose

▶ Education par rapport au risque de pneumothorax

- RR 1000 / non LAM, Avion 1%/vol, RR 3/ LAM non avion

▶ Association de patients : FLAM

▶ Déclaration RE-LAM-CE (V Cottin)

▶ Centre de compétence – référence ++



# Traitement spécifique de la LAM

Pleurodesis after a sentinel pneumothorax to prevent recurrence

We suggest that patients with LAM be offered ipsilateral pleurodesis after their initial pneumothorax rather than waiting for a recurrent pneumothorax before intervening with a pleural symphysis procedure.

*Gupta, AJRCCM, 2017*



**Chirurgien expérimenté**

**Drainage simple possible puis transfert vers centre expérimenté**

Treatment with mTOR inhibitors

For patients with LAM with abnormal/declining lung function, we recommend treatment with sirolimus rather than observation.

For selected patients with LAM with problematic chylous effusions, we suggest treatment with sirolimus before invasive management.

Treatment with doxycycline

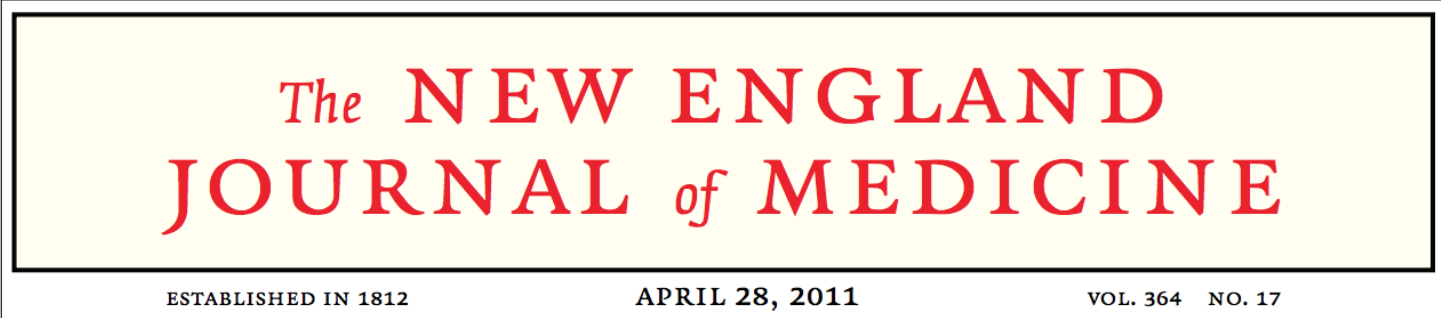
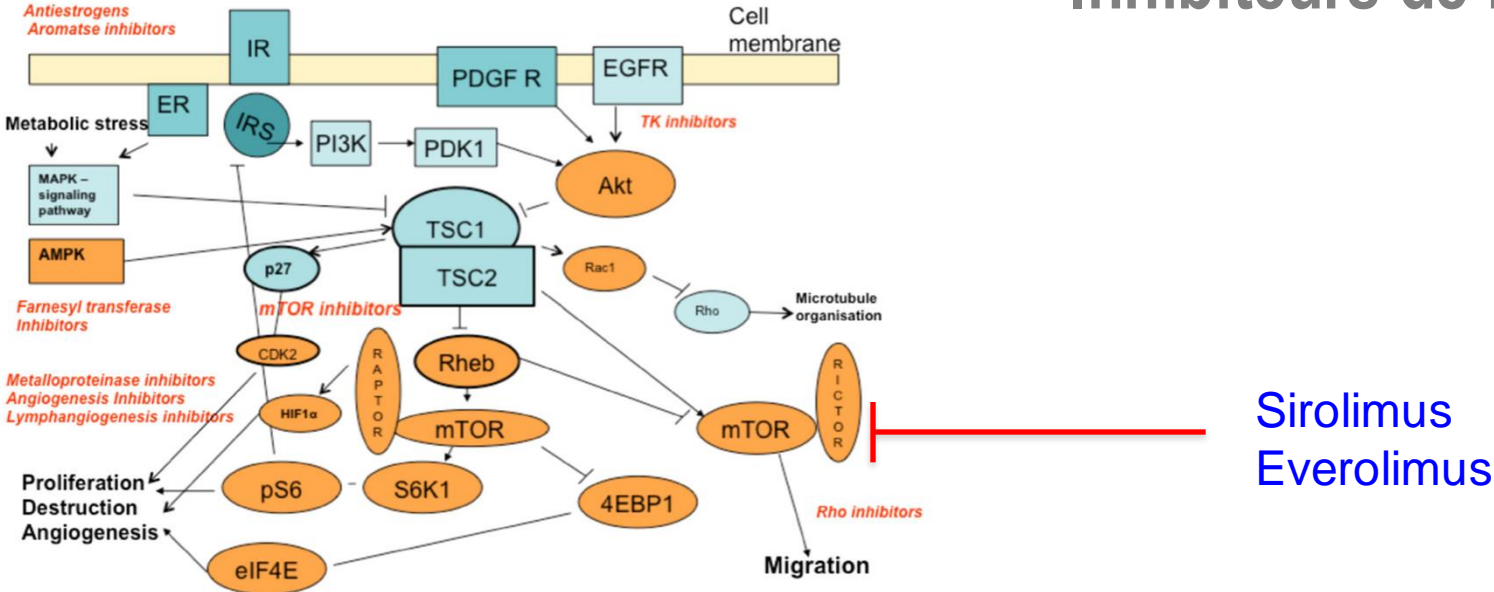
We suggest NOT using doxycycline as treatment for LAM.

Treatment with hormonal therapy

We suggest NOT using hormonal therapy as treatment for LAM. ("Hormonal therapy" includes the progestins, GnRH agonists, selective estrogen receptor modulators like tamoxifen, and oophorectomy.)

*Mc Cormack, AJRCCM, 2016*

# Inhibiteurs de mTor



## Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangioleiomyomatosis

**Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.\***

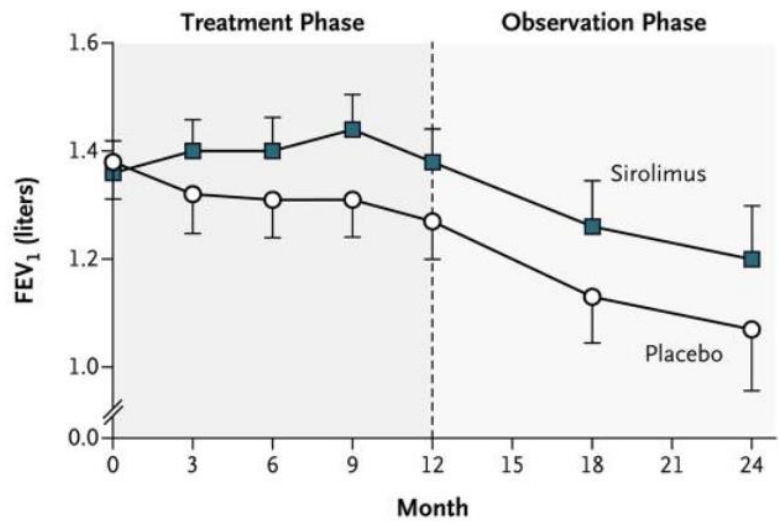
Characteristic	All Patients (N = 89)	Placebo Group (N = 43)	Sirolimus Group (N = 46)	P Value
Age — yr	45.4±10.6	45.9±10.3	45.0±10.9	0.74
Race — no. (%)†				
White	59 (66)	30 (70)	29 (63)	0.58‡
Asian	27 (30)	12 (28)	15 (33)	
Other	3 (3)	1 (2)	2 (4)	
Clinical features — no. (%)				
Tuberous sclerosis complex	8 (9)	4 (9)	4 (9)	1.00§
Postmenopause	30 (34)	16 (37)	14 (30)	0.50‡
History of angiomyolipoma	44 (49)	22 (51)	22 (48)	0.75‡
History of pneumothorax	53 (60)	29 (67)	24 (52)	0.14‡
Oxygen-therapy requirement				
Continuous use	28 (31)	14 (33)	14 (30)	0.83‡
Intermittent use	52 (58)	23 (53)	29 (63)	0.36‡
Pulmonary-function testing				
FEV <sub>1</sub>				
Volume — ml	1367±420	1378±446	1357±400	0.69¶
% of predicted value	48.54±13.77	47.73±14.37	49.29±13.31	0.77¶
FVC				
Volume — ml	2791±692	2909±749	2682±622	0.14¶
% of predicted value	79.71±16.60	80.77±17.62	78.73±15.70	0.55¶
Ratio of FEV <sub>1</sub> to FVC	0.50±0.15	0.48±0.15	0.52±0.16	0.35¶
Total lung capacity — % of predicted value	105.21±25.63	106.70±29.45	103.83±21.71	0.61¶
Functional residual capacity				
Volume — ml	3000±905	3175±1059	2838±710	0.20¶
% of predicted value	112.49±31.32	116.61±38.29	108.67±22.97	0.43
Residual volume — % of predicted value	141.42±59.22	147.48±69.25	135.78±48.15	0.80¶
D <sub>L<sub>CO</sub></sub>				
Diffusing capacity — ml/mm Hg/min	10.23±4.61	10.42±4.82	10.05±4.47	0.52¶
% of predicted value	43.43±18.97	43.77±20.56	43.12±17.66	0.70¶
6-Minute walk distance — m	403±105	399±115	407±96	0.78¶
Health-related symptom scores				
EuroQOL visual-analogue scale for quality of life	67.82±19.25	67.09±20.11	68.5±18.61	0.83¶
Functional Performance Inventory**	2.29±0.50	2.35±0.49	2.25±0.51	0.35¶
Serum VEGF-D concentration — pg/ml	2029±2343	2223±2997	1848±1514	0.57¶

# MILES Trial



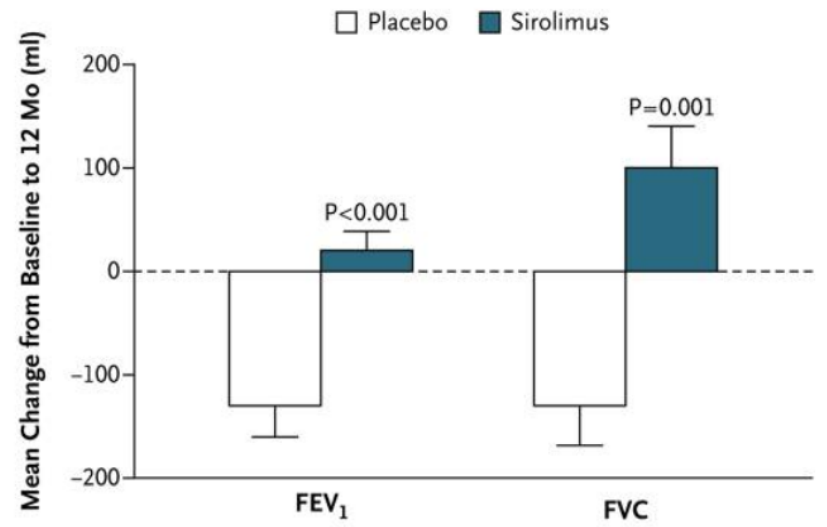
- ▶ Etude randomisée contrôlée, multicentrique, aux USA, 2006-2010
- ▶ 89 patientes, LAM certaine, VEMS < 70%, sirolimus vs placebo pendant 12 mois
- ▶ Exclusion : grossesse, greffe

A

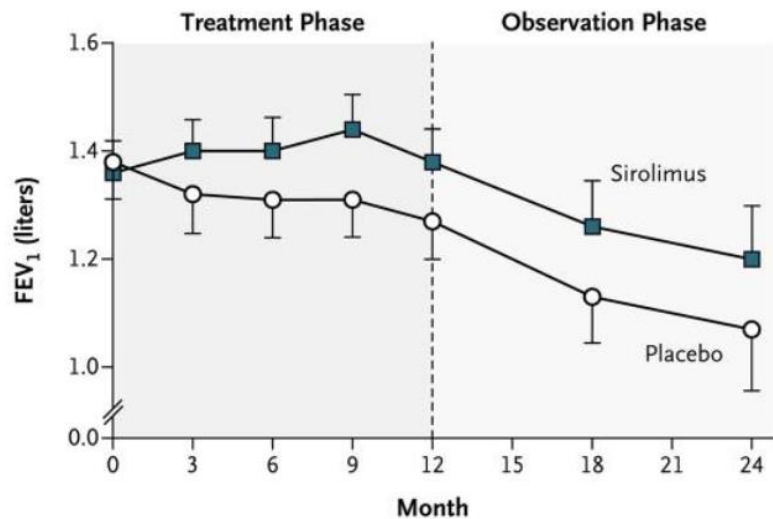


No. at Risk	0	3	6	9	12	18	24
Sirolimus	46	43	41	38	41	21	14
Placebo	43	40	42	39	34	22	13

B



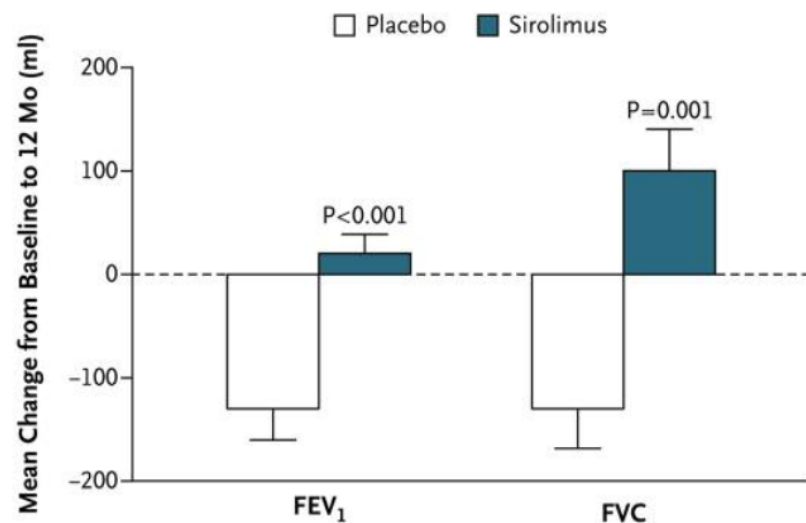
A



No. at Risk

Sirolimus	46	43	41	38	41	21	14
Placebo	43	40	42	39	34	22	13

B



**Table 2. Effects of Sirolimus on Primary and Selected Secondary Outcome Variables during the Treatment Period.\***

Variable	Value at 12 Months		Change from Baseline			Rate of Change per Month		
	Placebo (N=34)	Sirolimus (N=41)	Placebo (N=34)	Sirolimus (N=41)	P Value†	Placebo (N=43)	Sirolimus (N=46)	P Value‡
<b>Pulmonary function</b>								
FEV <sub>1</sub> (ml)	1272±414	1383±394	-134±182§	19±124	<0.001	-12±2¶	1±2	<0.001
FVC (ml)	2843±668	2780±735	-129±233§	97±260	0.001	-11±3¶	8±3¶	<0.001
Total lung capacity (ml)	5464±1217	4944±982	-7±650	94±504	0.65	-2±7	8±7	0.34
Residual volume (ml)	2502±969	2112±617	-16±514	38±538	0.61	-3±7	4±7	0.46
Functional residual capacity (ml)	3260±968	2912±660	-123±521	53±335	0.43	-11±6	6±6	0.049
D <sub>LCO</sub> (ml/mm Hg/min)	9.61±4.06	9.62±3.92	-0.62±2.89§	-0.06±1.50	0.38	-0.06±0.03¶	-0.01±0.02	0.17
6-Minute walk distance (m)	418±107	431±104	26±51§	24±59§	0.99	1.47±0.87	1.65±0.81¶	0.88
Score on EuroQOL visual-analogue scale for quality of life	65.60±18.47**	73.71±18.03	-2.34±15.77	6.10±16.96	0.02	-0.21±0.20	0.39±0.19¶	0.03
Total score on Functional Performance Inventory††	2.33±0.47	2.35±0.49	-0.05±0.24	0.10±0.38	0.08	-0.009±0.004¶	0.005±0.004	0.03
Serum VEGF-D (pg/ml)	2444±3862**	862±540	-14.81±1113	-1032±1301§	0.001	-2.42±17.23	-88.01±16.61¶	0.001

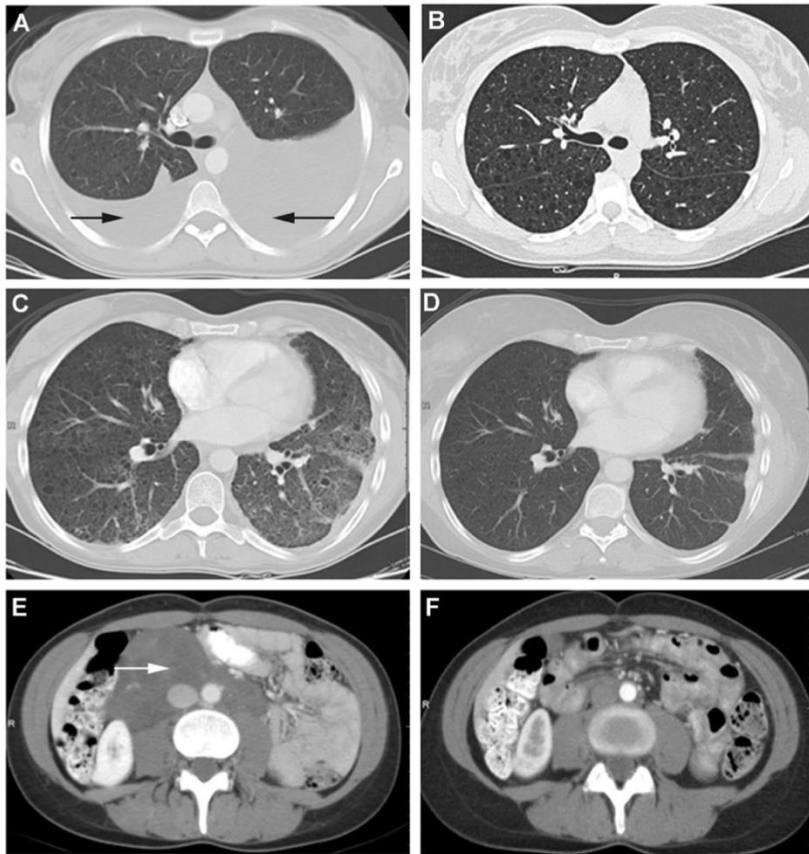
**Table 3. Total Adverse Events and Serious Adverse Events in the Two Study Groups.\***

Category	Total Adverse Events				Serious Adverse Events			
	Treatment Period		Observation Period		Treatment Period		Observation Period	
	Placebo	Sirolimus	Placebo	Sirolimus	Placebo	Sirolimus	Placebo	Sirolimus
	<i>number of events</i>							
Allergy or immunologic event	13	11	1	1				
Auditory or ear-related event	2	4	0	1				
Blood or bone-marrow event	4	12	1	0	0	1	0	0
Cardiac arrhythmia	0	2	0	2				
Cardiac event, general	12	15	3	2	0	5	0	0
Constitutional symptom	35	46	7	7				
Death not related to an event	0	0	1	0	0	0	1	0
Dermatologic event	41	106	8	11				
Endocrinologic event	3	2	2	0	0	0	1	0
Gastrointestinal event	181	275	12	20	1	3	0	0
Hemorrhage or bleeding event	14	17	3	1	0	0	1†	0
Hepatobiliary or pancreatic event	1	0	1	0	0	0	1	0
Infection	74	78	20	24	3	2	1	0
Lymphatic event	8	15	6	0				
Metabolic event or abnormal laboratory result	26	56	1	6	0	1	0	0
Musculoskeletal or soft-tissue event	21	35	2	4	0	1	0	1
Neurologic event	27	33	4	7				
Ocular or visual problem	3	8	1	2				
Pain	115	130	9	13	1	7	0	0
Pulmonary or upper respiratory event	121	97	17	32	13	2	0	0
Renal or genitourinary event	8	11	0	2				
Sexual or reproductive problem	8	5	0	0				
Vascular event	1	1	0	0	0	1	0	0
Total adverse events	718	959	99	135				
Total serious adverse events					18	23	5	1
Definitely not related to study drug					1	11	2	1
Probably not related to study drug					8	7	0	0
Possibly related to study drug					5	3	3	0
Probably related to study drug					4	2	0	0

## En pratique

- ▶ Indications :
  - VEMS < 70%
  - Déclin VEMS > 90 ml/an
  - DLCO très basse
- ▶ Prescription initiale dans centre de compétence
- ▶ Débuter à 2 mg/ jour
- ▶ Dosage résiduel à 3 semaines, objectif 7 ng/ml
- ▶ EI gérables : aphtes, diarrhées, dyslipidémie
- ▶ Surveillance clinico bio

# Effacité sur les manifestations lymphatiques



- ▶ **Effacité démontrée sur les atteintes lymphatiques**
  - résolution complète 9/11, partielle 2/11)
  - ascites chyleuses (8/8)
  - lymphangioléiomyomes (11/11)

**Figure 3.** CT scans in 3 patients with lymphangioleiomyomatosis before and after sirolimus therapy

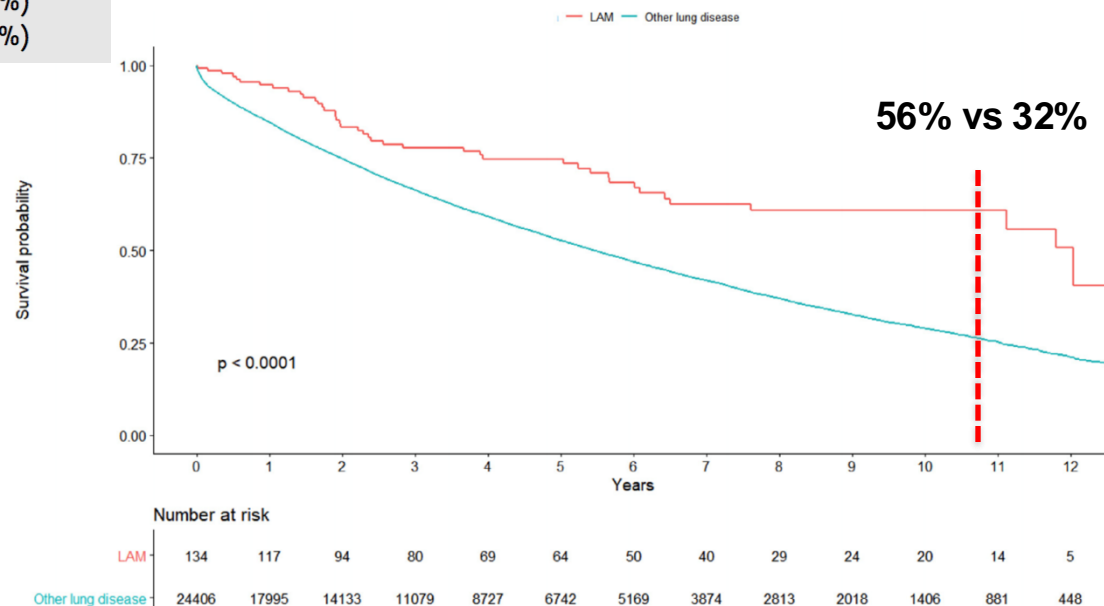


**Table 2** Baseline Demographic, Clinical and Physiological Characteristics of Our Cohort

Variable	Median (IQR), or N%
Recipient age at listing (years)	44 (36-51)
Recipient age at transplant (years)	45 (38-52)
Wait time on transplant list (days)	257 (85-616)
Wait time on transplant list post-LAS (days)	148 (53-371)
Ischemia time (hours)	4.9 (4.1-6.1)
Supplemental oxygen (LPM)	5 (3-8)
6MWD (feet)	787 (367-991)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4 (19.7-27.5)
FEV1 (% predicted)	23 (17.0-33.3)
Mean PA pressure (mm Hg)	23 (20-30)
<b>History of cigarette smoking, N (%)</b>	
Yes	36 (27%)
No	98 (73%)

# La greffe pulmonaire

- ▶ 1,1% des indications
- ▶ 138 greffes pour LAM dans 31 centres (2003-2017)
- ▶ **Survie à 1, 5, 10 ans : 94%, 73%, 56%**



**Figure 2** Kaplan–Meier curve depicting post-transplantation survival in patients with lymphangioliomyomatosis (LAM) compared with other lung diseases. The comparisons were performed by using the log-rank test. Post-transplantation survival was better in patients with LAM than in those with other lung diseases.

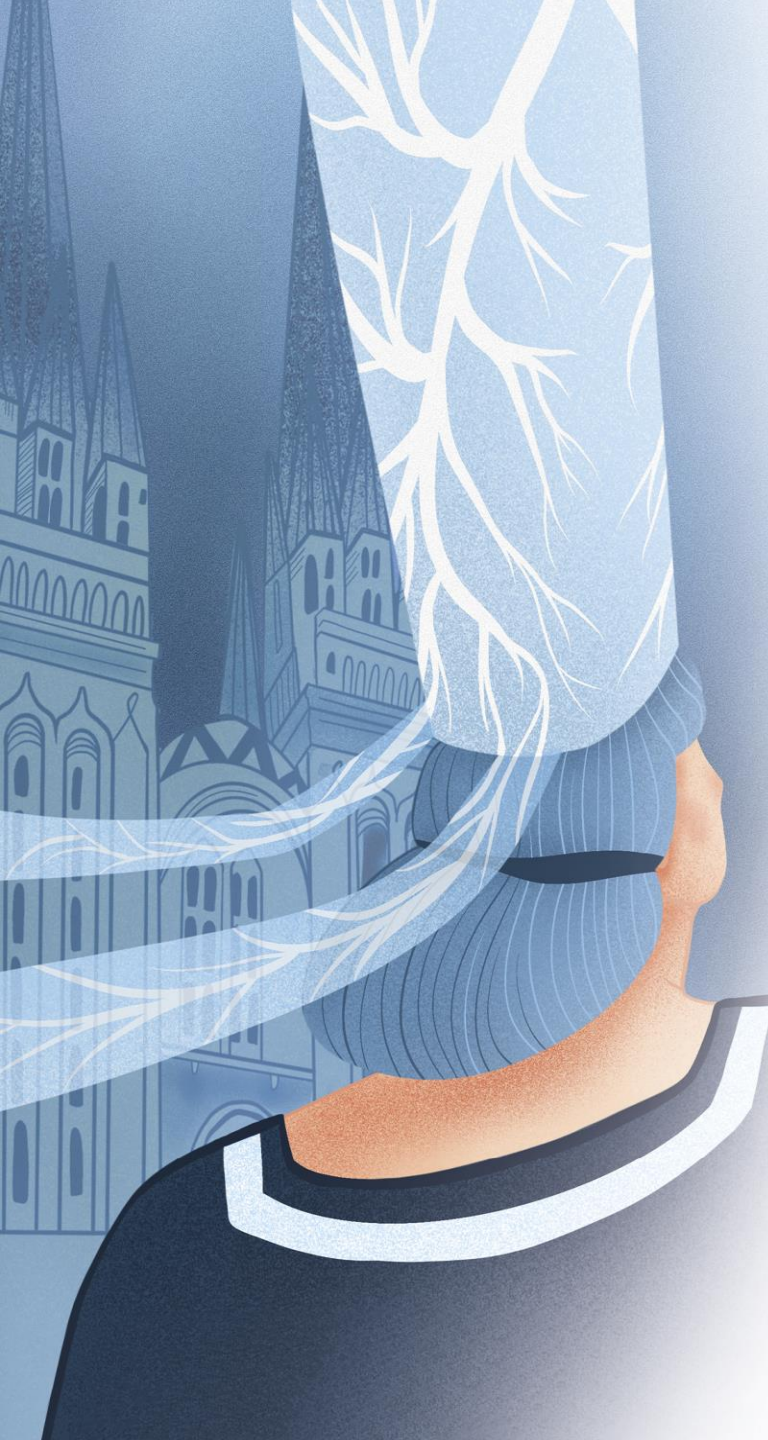
# PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

---

2021

## LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE

Ce PNDS a été rédigé sous la coordination des  
**Pr Vincent COTTIN & Dr Kaïs AHMAD**



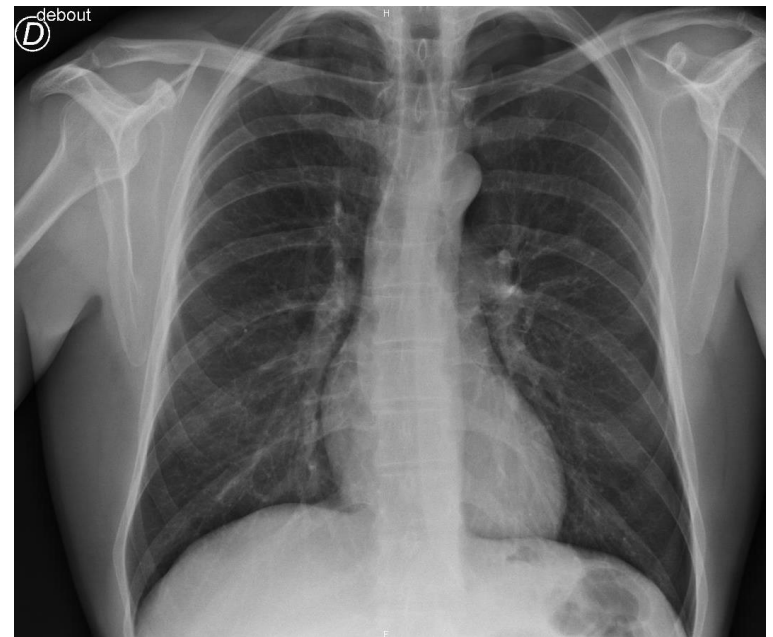
## Cas clinique N° 2

**J21** Quimper  
26 et 27  
septembre  
2024



# Monsieur D. Y, 42 ans

- ▶ Antécédent de symphyse pleurale droite en 2010 pour pneumothorax droit récidivant
- ▶ Avril 2018 : douleur thoracique gauche :  
Pneumothorax gauche
- ▶ Symphyse pleurale gauche



# Monsieur D. Y, 42 ans

## ▶ Avis pneumologique

- Antécédent de pneumothorax chez sa mère non fumeuse
- Ablation d'une lésion dermatologique du nez quelques mois auparavant : « on m'a juste dit que c'était bénin »

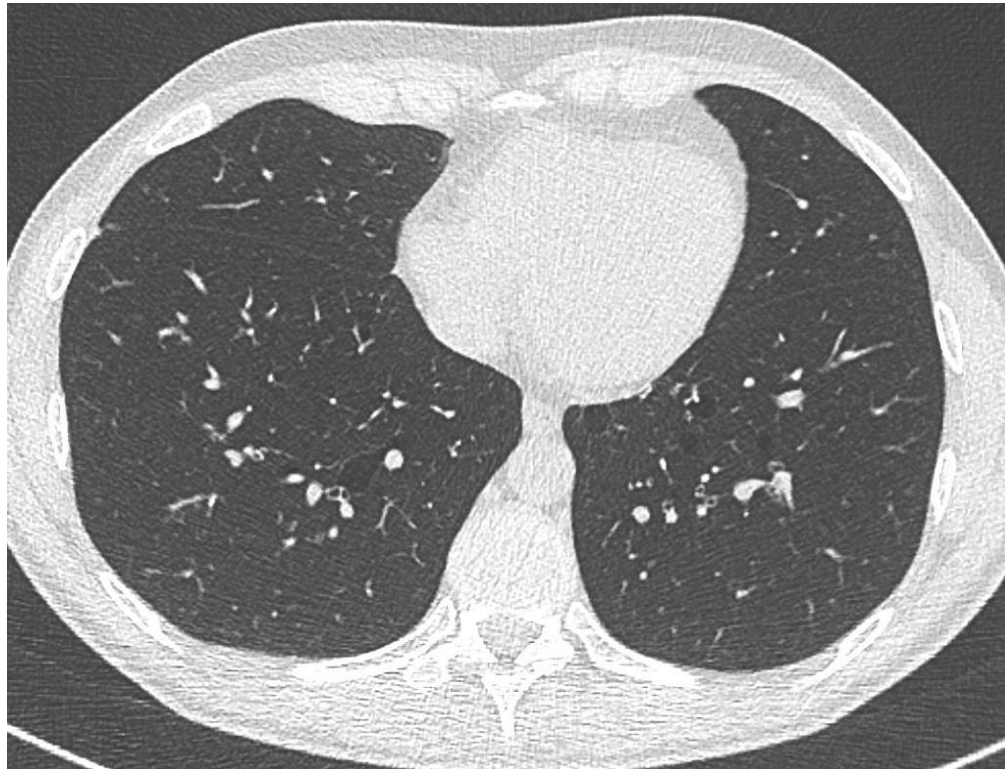
## ▶ Cliniquement :



# Monsieur D. Y, 42 ans

## ▶ Scanner thoracique

- quelques petites lésions kystiques principalement dans les bases, volontiers oblongues



## ► Histologie lésion du nez :

### **EXERESE CUTANEE NARINAIRE GAUCHE**

#### **MACROSCOPIE :**

Lambeau cutané orienté par un fil à 12 h, parvenu fixé dans le formol à 4 %, mesurant 0.9 x 0.4 cm, centré par une lésion papuleuse de 0.3 cm de grand axe.

Encre des limites d'exérèse en bleu de 12 h à 6 h et en jaune de 6 h à 12 h.

Inclusion en totalité en 1 bloc de paraffine.

Coloration HES.

#### **CONCLUSION :**

Tumeur péri-folliculaire compatible avec un trichodiscome ou un fibrome folliculaire d'exérèse complète.

## ► Confirmation du diagnostic

UM DE GENETIQUE DES CANCERS ET MALADIES MULTIFACTORIELLES - N° d'agrément du laboratoire: 01-592  
Pr A. Calender, Dr S. Giraud, Dr N. Boutry-Kryza, Dr G. Lesca, Dr S. Pinson, Dr A. Buisson  
Secrétariat : 04.27.85.66.15 / 04.27.85.66.18

### Renseignements

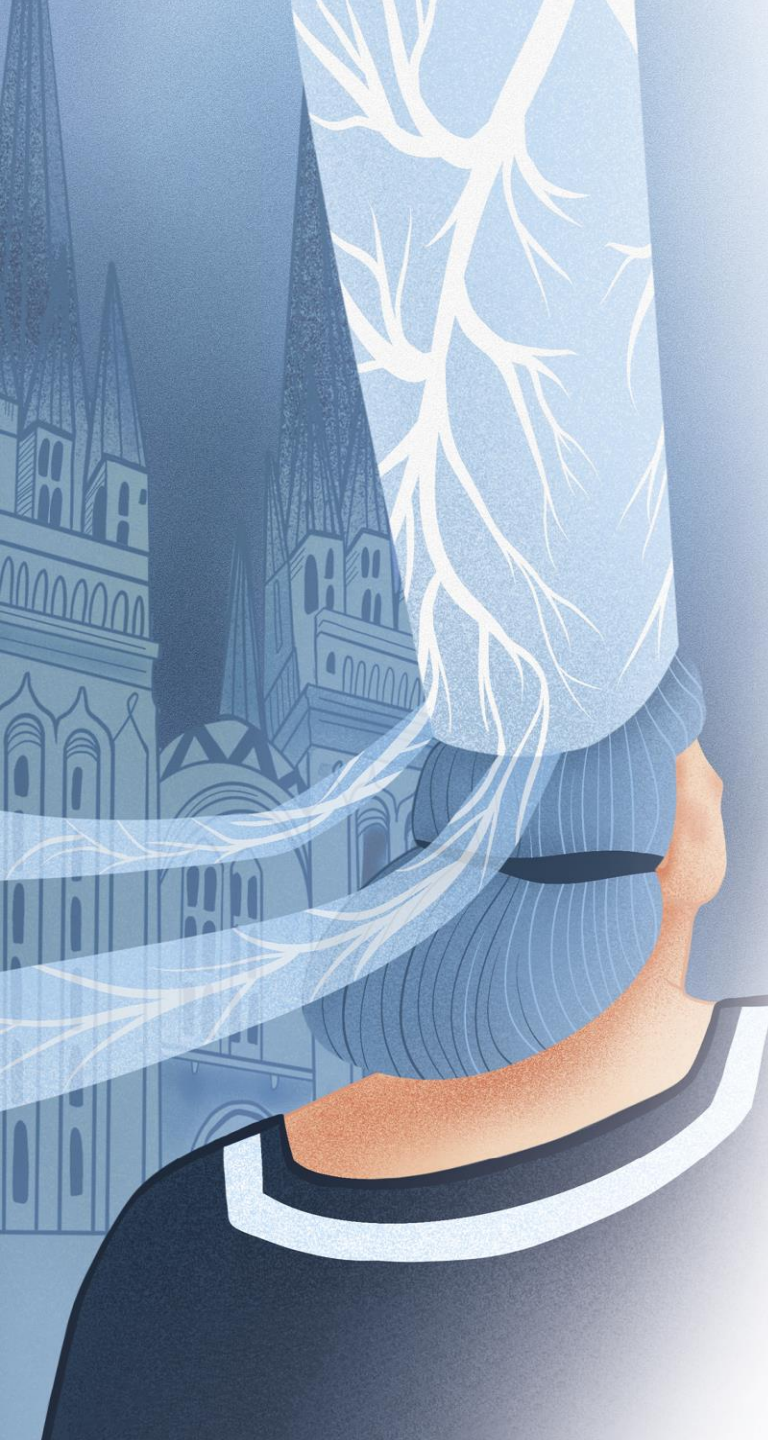
Indication de l'analyse génétique	Kystes pulmonaires et pneumothorax
Type de prélèvement	Prélèvement sanguin sur EDTA
Rang du prélèvement	1 <sup>er</sup> prélèvement
Mutation familiale	NON
Extraction d'ADN par automate sur grand volume	OUI
<small>Extraction ADN à partir de 2ml sanguin sur automate numéro par kit Macherey-Nagel</small>	

### Résultat de l'étude moléculaire du gène FLCN

#### ANALYSE DU GENE FLCN EN NGS

Nom des gènes analysés	FLCN [NM_144997.6]
Méthode	Capture des régions codantes et des régions introniques flanquantes (SureSelectXT Low Input, Agilent), séquençage haut débit (NextSeq, Illumina), analyse avec les logiciels HCL Papillon et Decova (pour la détection de réarrangements de grande taille). Séquençage Sanger sur séquenceur (Applied Biosystem) des zones d'intérêt présentant une profondeur inférieure à 30X et des variants identifiés de classe 3, 4 ou 5. Vérification en MLPA des réarrangements de grande taille. La méthode ne garantit pas la détection de variation génétique en mosaïque.
Résultat	<b>Présence d'un variant hétérozygote pathogène du gène FLCN, exon 11, c.1300G&gt;A, p.(Glu434Lys) et d'un variant de signification inconnue du gène FLCN, c.1021C&gt;T, p.(Arg341Trp)</b>
Conclusion	<i>Un variant pathogène du gène FLCN a été détecté sur le prélèvement du patient. Ce résultat est provisoire et doit être confirmé sur un second prélèvement indépendant.</i>
Médecins référents	Dr Sophie GRAUD





# Syndrome de Birt Hogg Dubé (BHD)

**J21** Quimper  
26 et 27  
septembre  
2024



# Birt Hogg Dubé : maladie génétique rare

- ▶ **Maladie génétique rare de transmission autosomique dominante**
- ▶ Mutation du **gène FLCN** (chr 17)
- ▶ > 200 mutations connues
- ▶ Prévalence 1/200 000
  
- ▶ Pénétrance élevée
- ▶ Expressivité variable selon les familles (selon la mutation causale) et entre les individus d'une famille
  
- ▶ FLCN : suppresseur de tumeur qui code pour la protéine folliculine, qui est exprimée dans la plupart des tissus et dont le rôle est mal connu
- ▶ Activation **voie mTor** : croissance cellulaire, prolifération, survie
  
- ▶ Pas de prédominance de sexe, diagnostic 3<sup>ème</sup>-4<sup>ème</sup> décade

*Daccord, ERR, 2020*  
*Menko, Lancet, 2009*  
*Hartmann, Oncogene, 2009*  
*Savatt, Gen Med, 2022*

# Birt Hogg Dubé : atteinte pulmonaire

## ▶ Kystes pulmonaires chez > 80 % des patients

- Classiquement < 20 (ou < 30% du volume pulmonaire), dans les bases, sous pleuraux, paramédiastinaux, de forme souvent asymétrique : lentiforme, multilobés quand volumineux

*Tobino, Eur J Radiol, 2011*  
*Tobino, PlosOne 2017*

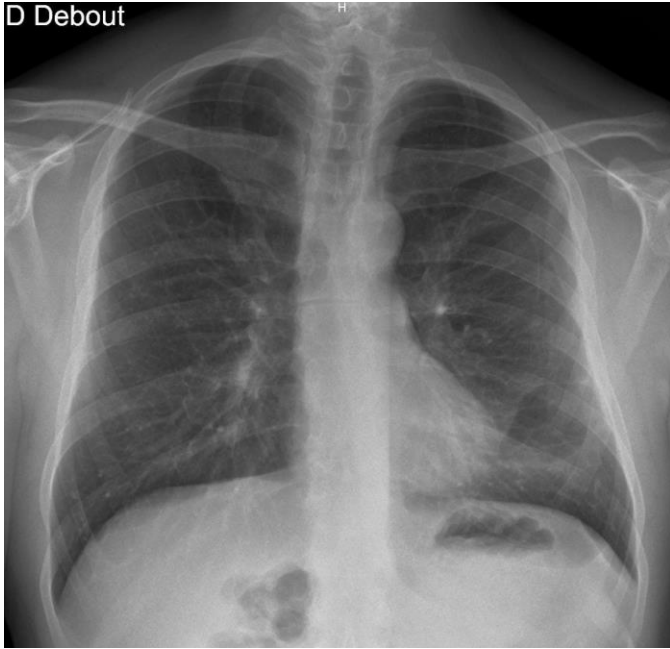
## ▶ Mécanisme?

- Défaut d'adhésion intercellulaire, implication des MMP, phénomène de stress d'étirement induit par la respiration (stretch hypothesis)

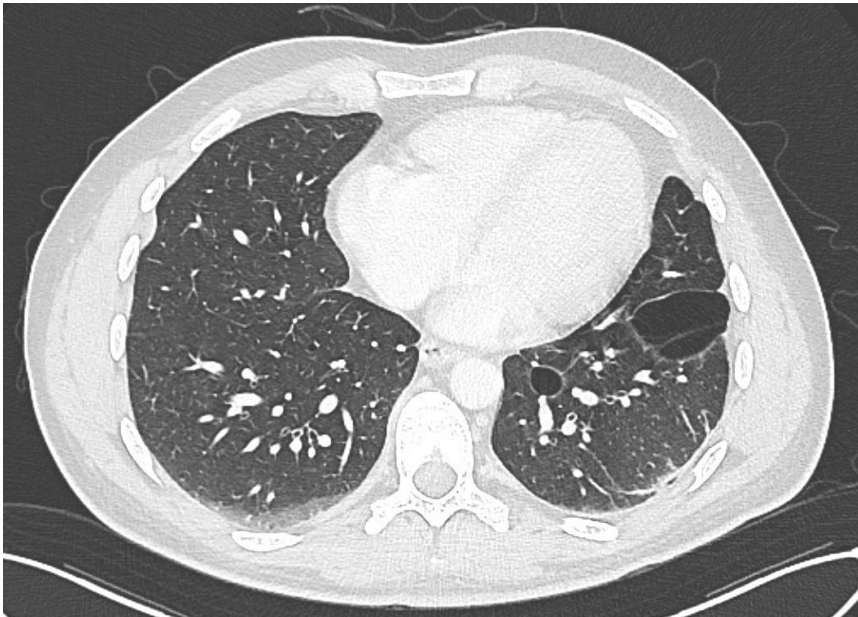
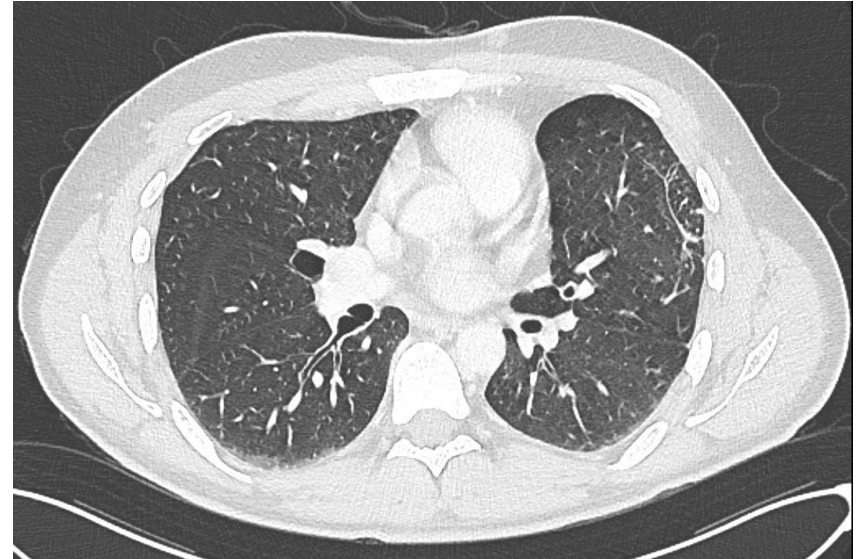
## ▶ Peu de progression en taille et nombre avec le temps

- ▶ En histologie : kyste entouré de cellules épithéliales, pas de cellules anormales, inflammatoires ou de fibrose, pas de marquage, dans les septas interlobaires ou près de la plèvre viscérale

D Debout

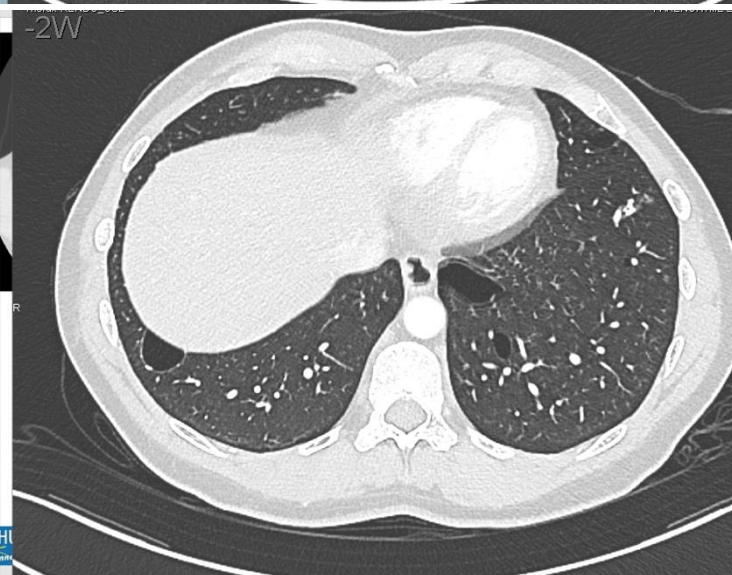
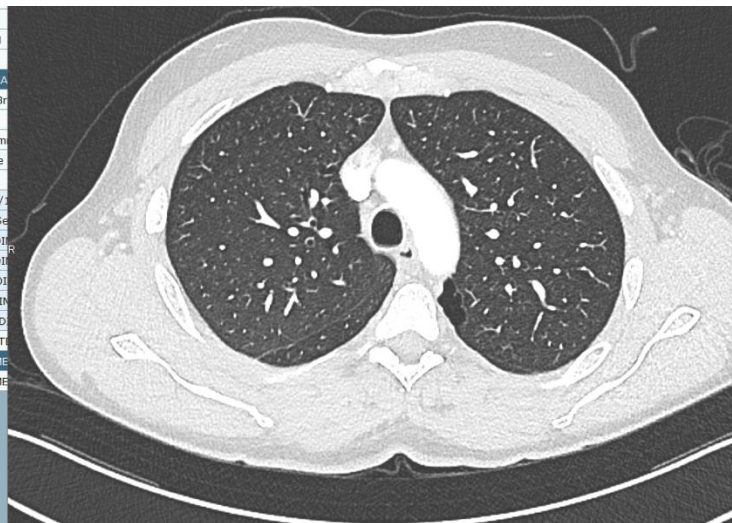


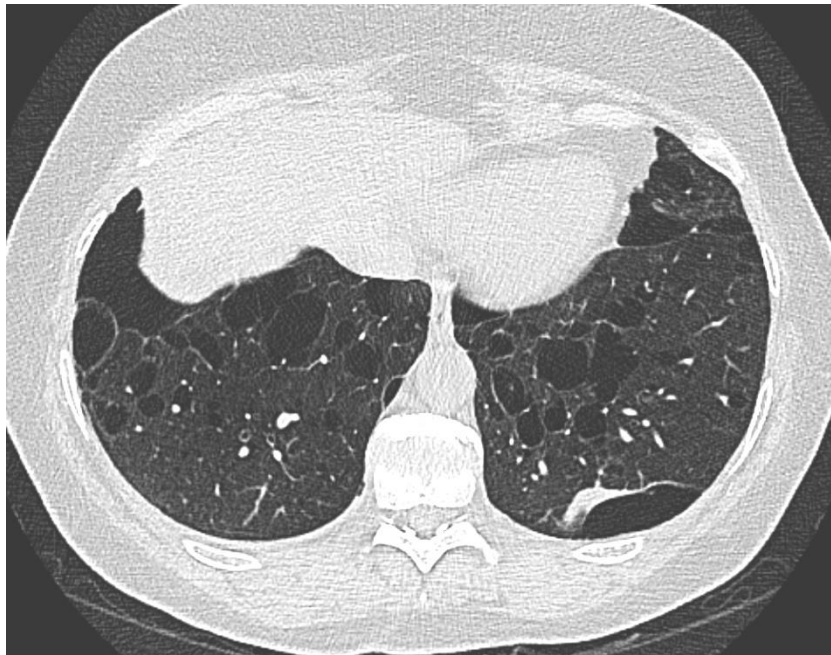
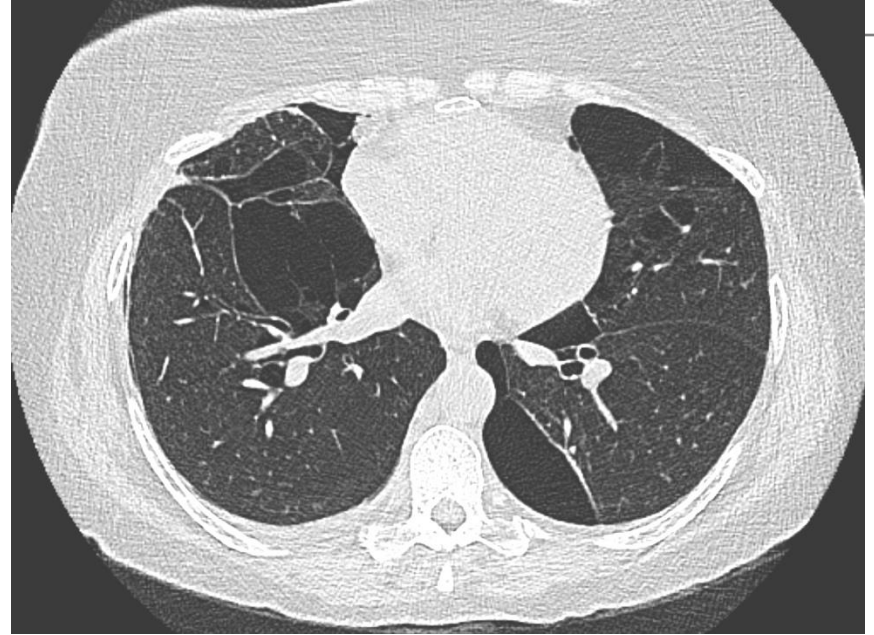
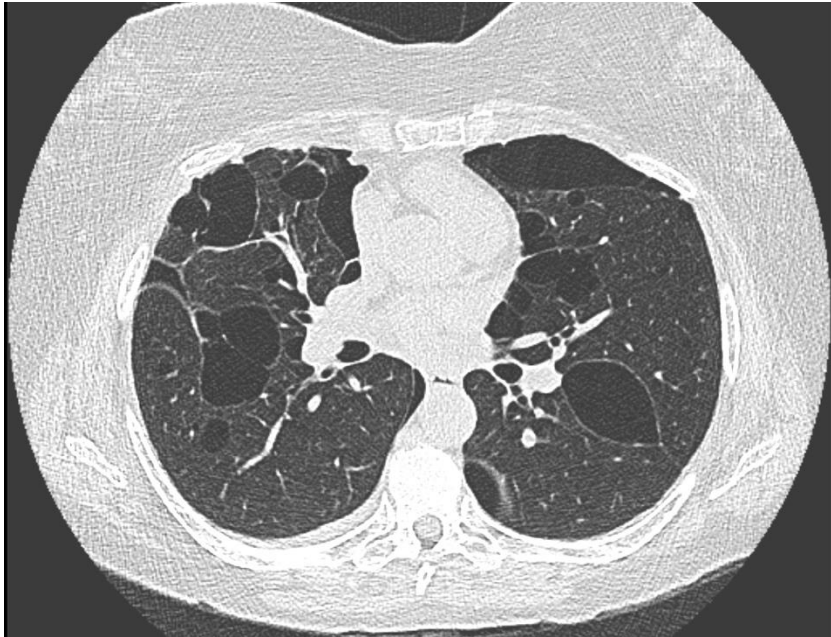
C. Pa An



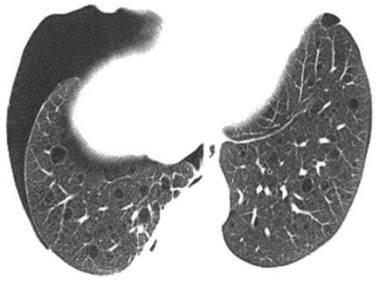
2010

2021





LF An



# Birt Hogg Dubé : atteinte pulmonaire

- ▶ **Pneumothorax : 25-75%** selon les séries
  - RR 50, âge médian 38 ans
  - Volontiers **récidivants** (80% des cas, nb moyen 3,6)
  - BHD suspecté d'être causal dans 5 à 10% des pneumothorax dits idiopathiques

- ▶ **EFR souvent normales** en dehors d'une discrète diminution de la DLCO
- ▶ **Évolution rare vers une insuffisance respiratoire**

**Table 2.** Pneumothorax rates among patients with Birt–Hogg–Dubé syndrome

Variables	Data
Total number of pneumothoraces (confirmed by chest imaging)	285
Number of patients with at least one SP	79 (76%)
Number of patients who provided details about their pneumothoraces	76
Number of patients with multiple (>1) pneumothoraces	62 (82% of patients with a sentinel SP)
Among patients with more than one pneumothorax, number of patients with a recurrent (ipsilateral) SP	45 (73%)
Among patients with more than one pneumothorax, number of patients with a contralateral SP	30 (48%)
Number of patients with a simultaneous bilateral SP	4 (5%)
Patients with pneumothorax as presenting symptom of BHD	63 (65%)
Average age at development of first SP	36.5 yr (range, 14–63)
Average number of pneumothoraces per patient	3.6 (range, 1 to >8)
Average number of pneumothoraces before diagnosis of BHD	2.4 (range, 0–7)
Average number of pneumothoraces prior to undergoing pleurodesis (chemical or surgical)	2.4 (range, 1–7)
Ipsilateral recurrence rate following chemical pleurodesis	10 (30%) of 33
Ipsilateral recurrence rate following surgical pleurodesis	19 (35%) of 54

*Dal Sasso, Respiratory med, 2015*  
*Johannesma, ERJ, 2015*  
*Gupta, Ann ATS, 2017*

# ERN GENTURIS clinical practice guidelines for the diagnosis, surveillance and management of people with Birt-Hogg-Dubé syndrome

Marianne Geilswijk <sup>1</sup>✉, Maurizio Genuardi <sup>2,3</sup>, Emma R. Woodward <sup>4</sup>, Katie Nightingale <sup>5</sup>, Jazzmin Huber <sup>5</sup>, Mia Gebauer Madsen <sup>1</sup>, Dieke Liekelema - van der Heij <sup>5</sup>, Ian Lisseman <sup>5</sup>, Jenny Marlé-Ballangé <sup>6</sup>, Cormac McCarthy <sup>7</sup>, Fred H. Menko <sup>8</sup>, R. Jeroen A. van Moorselaar <sup>9</sup>, Elzbieta Radzikowska <sup>10</sup>, Stéphane Richard <sup>11</sup>, Neil Rajan <sup>12</sup>, Mette Sommerlund <sup>1</sup>, Maria T. A. Wetscherek <sup>13</sup>, Nataliya Di Donato <sup>14</sup>, Eamonn R. Maher <sup>15,16</sup> and Joan Brunet <sup>17</sup>

Recommendations	Strength
<b>Rec. 1</b>	
A potential diagnosis of BHD syndrome should be <i>considered</i> * in the presence of ANY of the following:	
a. Primary spontaneous pneumothorax.	strong
b. Multiple bilateral pulmonary cysts, particularly in lower zone, in the absence of a known cause.	strong
c. Bilateral or multifocal renal neoplasia (i.e. renal cell carcinomas and/or oncocytomas).	strong
d. Renal cell carcinoma, below 50 years of age or familial.	strong
e. Multiple cutaneous papules clinically consistent with fibrofolliculoma/trichodiscoma.	strong
f. Any combination of the above mentioned cutaneous (e.g. multiple fibrofolliculomas/trichodiscomas), pulmonary (e.g. pulmonary cysts) or renal manifestations (e.g. renal cell carcinoma) presenting in the same individual or members of their family, with or without a known family history of BHD syndrome.	strong
* Please note that this recommendation entails to <i>consider</i> a diagnosis of BHD syndrome, indicating that other clinical features and family history should be looked for. Recommendations to perform genetic testing to diagnose BHD syndrome can differ and are detailed in recommendation 6.	
^ Criteria for early onset renal cell carcinoma might vary between countries and centres: specific country age recommendations for early onset renal cell carcinoma might apply.	
<b>Rec. 2</b>	
A diagnosis of BHD syndrome should be considered at all ages (not just young persons) in the presence of suggestive features.	strong
<b>Rec. 3</b>	
If BHD syndrome is considered as underlying diagnosis, appropriate further investigations, such as skin examination, CT scan of the lungs and/or genetic testing should be initiated.	strong



**Table 1** Patient characteristics in 96 cases of BHD

	Cases with available data, n	value
Diagnosis by <i>FLCN</i> gene mutation, %	96	93
Diagnosis by combination of other criteria, %	96	7
Age at diagnosis, mean (SD)	96	48 (14)
<i>Age at diagnosis in men, mean (SD)</i>	50	49 (15)
<i>Age at diagnosis in women, mean (SD)</i>	46	48 (14)
Male sex, %	96	52
Never-smokers, %	95	49
<i>Never-smokers in men, %</i>	50	40
<i>Never-smokers in women, %</i>	45	60
Active smokers, %	95	13
<i>Active smokers in men, %</i>	50	16
<i>Active smokers in women, %</i>	45	9
Former smokers, %	95	38
<i>Former smokers in men, %</i>	50	44
<i>Former smokers in women, %</i>	45	31
Pack-years, mean (SD)	47	14 (10)
Pulmonary cysts on HRCT, %	93	95
Cutaneous manifestations, %	89	79
Renal tumours, %	95	11
Familial history of pneumothorax and/or pulmonary cysts, %	77	61
Familial history of BHD, %	60	60
Dyspnea, %	93	34
Cough, %	93	15
Chest pain, %	88	5
Hemoptysis, %	91	1
Pneumothorax ( $\geq 1$ ), %	96	59
Age at first pneumothorax, mean (SD)	15	33 (13)
Number of pneumothoraces, mean (SD)	96	1.6 (2.3)
Pleurodesis, none / unilateral / bilateral, %	94	56 / 30 / 14

## Quel profil évolutif?

- ▶ Étude rétrospective française multicentrique n=96
- ▶ Fonction respiratoire initiale quasi normale

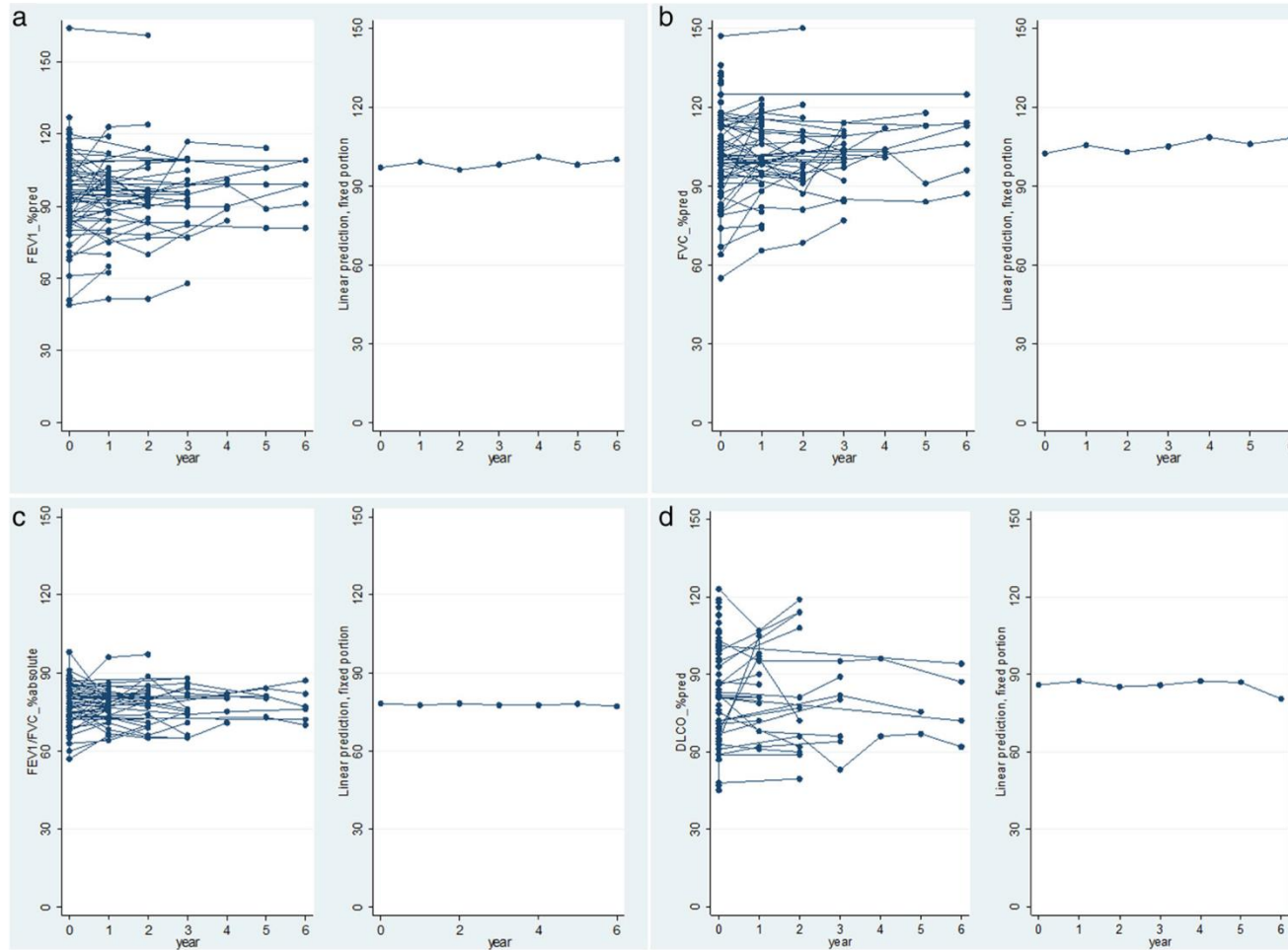
**Table 2** Lung function parameters at baseline

	cases with available data, n	mean (SD)
FEV <sub>1</sub> , %pred	96	97 (16)
FVC, %pred	96	102 (16)
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	94	78 (7)
TLC, %pred	70	103 (14)
RV, %pred	69	116 (36)
RV/TLC, %	60	36 (9)
DLco, %pred	69	85 (18)
DLco/V <sub>A</sub> , %pred	70	94 (19)
PaO <sub>2</sub> , mmHg	20	90 (9)

*FEV<sub>1</sub>*, forced expiratory volume in one second, *FVC* forced vital capacity, *TLC* total lung capacity, *RV* residual volume, *DLco* carbon monoxide transfer coefficient, *PaO<sub>2</sub>* arterial oxygen partial pressure, *%pred* percent predicted

- Asso VEMS et CVF plus bas aux atcd de pleurodèse
- Asso DLCO plus basse au tabagisme

# Quel profil évolutif?



**Fig. 1** Evolution of lung function parameters during follow-up in BHD for **a** FEV<sub>1</sub>, **b** FVC, **c** FEV<sub>1</sub>/FVC, **d** DLco. Left: raw data, right: linear prediction fixed proportion model

- ▶ Très peu d'évolution au fil du temps
- ▶ Suivi moyen de 2,8 ans, max 6 ans

# Birt Hogg Dubé : autres atteintes

- ▶ **Dermatologique** : intérêt d'une consultation dédiée
  - Lésions cutanées à partir de 20 ans
  - **Fibrofolliculomes et trichodiscomes** : pathognomoniques
- ▶ **Prédisposition cancer du rein**
  - Prévalence 30%, RR 7, âge médian 50 ans
  - Risque probablement variable selon la mutation causale
  - Histologie : carcinomes chromophobes et carcinomes oncocytiques >> cellules claires, papillaires
- ▶ **Autres tumeurs**
  - Thyroïde, colon, peau



TABLE 2 Diagnostic criteria for Birt–Hogg–Dubé (BHD) syndrome

**Diagnostic criteria proposed by MENKO [58]**

Patient should fulfil one major or two minor criteria for diagnosis

Major criteria:

At least five fibrofolliculomas or trichodiscomas, at least one histologically confirmed, of adult onset

Pathogenic *FLCN* germline mutation

Minor criteria:

Multiple lung cysts: bilateral basally located lung cysts with no other apparent cause, with or without spontaneous primary pneumothorax

Renal cancer: early onset (age <50 years) or multifocal or bilateral renal cancer, or renal cancer of mixed chromophobe and oncocytic histology

A first-degree relative with BHD

**Diagnostic criteria proposed by GUPTA [57]**

Definite pulmonary BHD:

Characteristic<sup>#</sup> or compatible<sup>¶</sup> lung HRCT and skin biopsy positive for fibrofolliculoma or trichodiscoma

Characteristic or compatible lung HRCT and confirmed family history of BHD in first- or second-degree family member

Characteristic or compatible lung HRCT, and tissue confirmation or renal chromophobe adenoma or oncocytoma

Characteristic or compatible lung HRCT, and tissue confirmation of genetic testing positive for BHD

Probable pulmonary BHD:

Characteristic HRCT, exclusion of TSC and LAM, and personal or family history of pneumothorax

Compatible HRCT, exclusion of TSC and LAM, and any of the following:

Family or personal history of renal tumours

Skin angiofibroma

Renal angiomyolipoma

Possible pulmonary BHD:

Compatible or characteristic HRCT

# Birt Hogg Dubé : prise en charge

## ▶ Au niveau pneumologique

### ■ Éducation par rapport au risque de pneumothorax

- Etude rétrospective Pays Bas, n=190 : 0,63% de risque / vol aérien, 0,33% / plongée

*Johannesma, Springerplus, 2016*

### ■ Le cas échéant : symphyse pleurale à envisager dès le 1<sup>er</sup> épisode

### ■ Pas de suivi EFR ou TDM défini

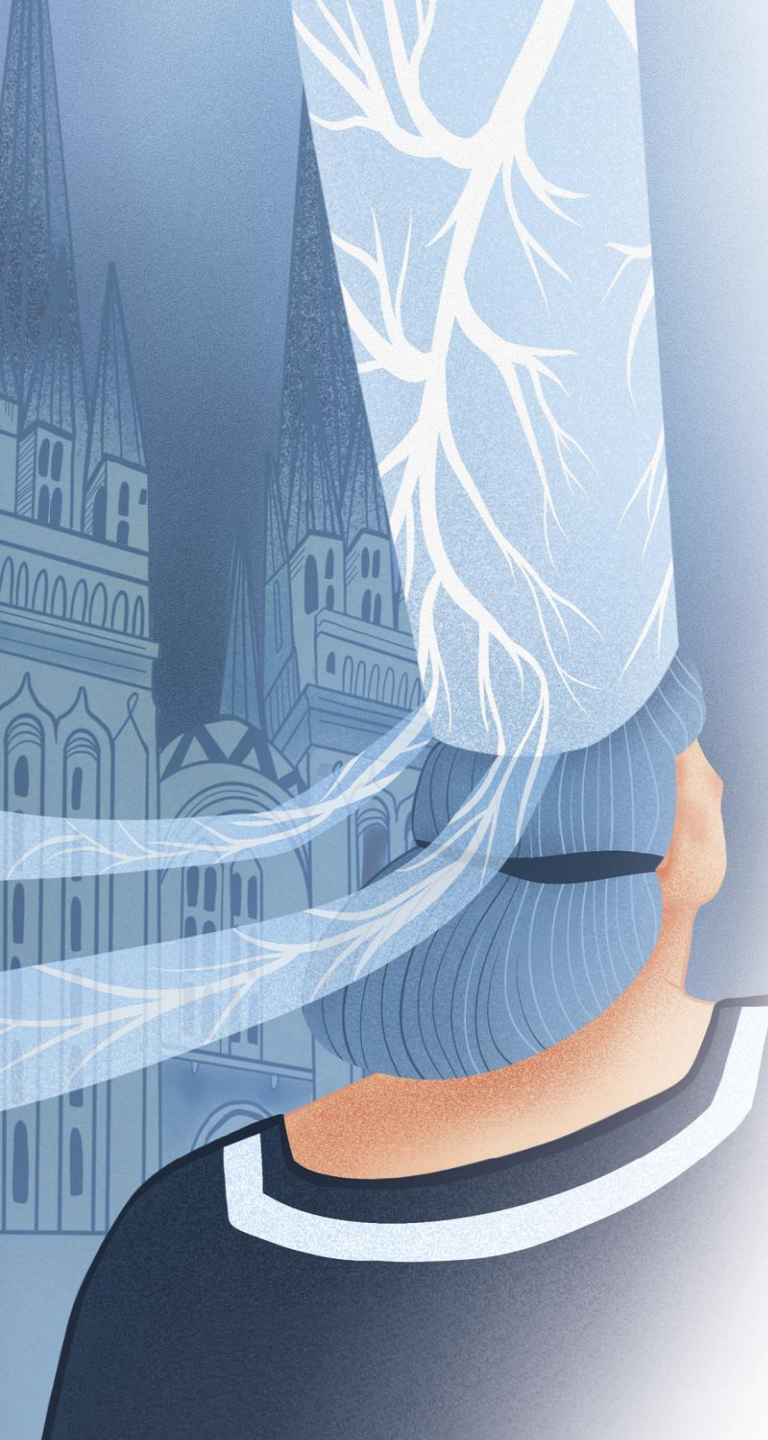
## ▶ Au niveau rénal

### ▶ Imagerie annuelle écho / TDM / IRM à partir de 20 ans

## ▶ Au niveau dermatologique

### ■ Prise en charge esthétique

*Geilswijk, Eur J Human Genet, 2023*  
*Daccord, ERR, 2020*



## Cas clinique N° 3

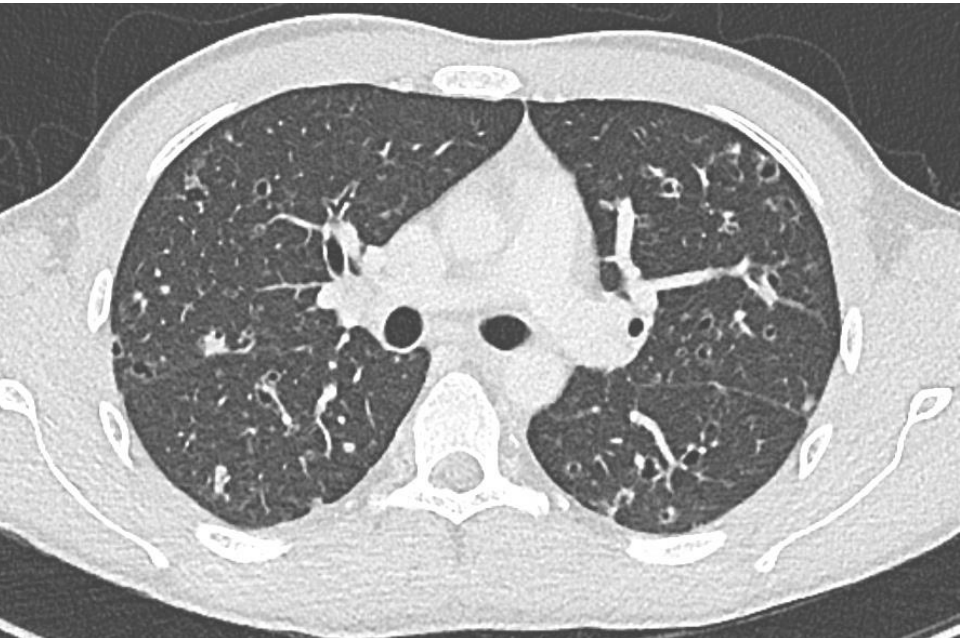
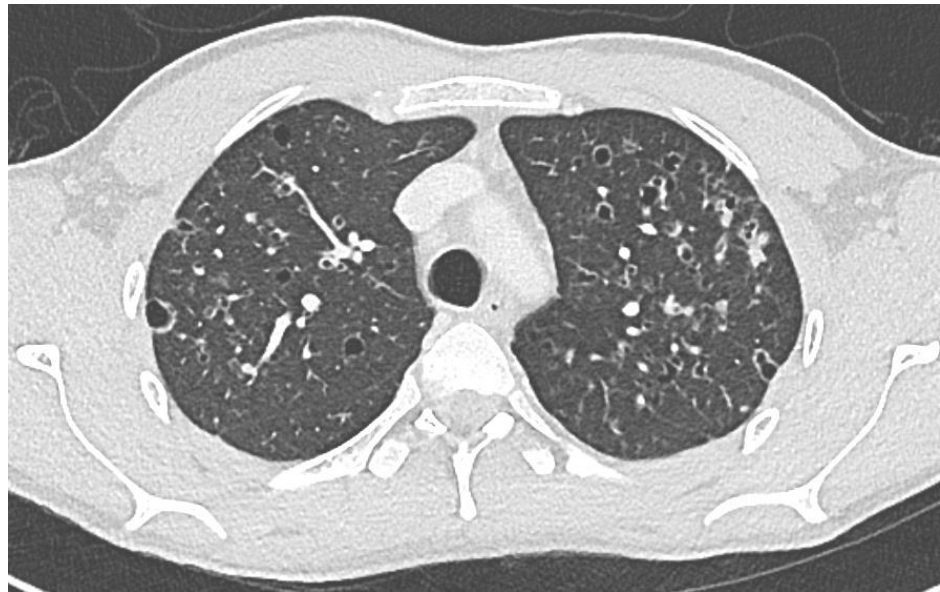
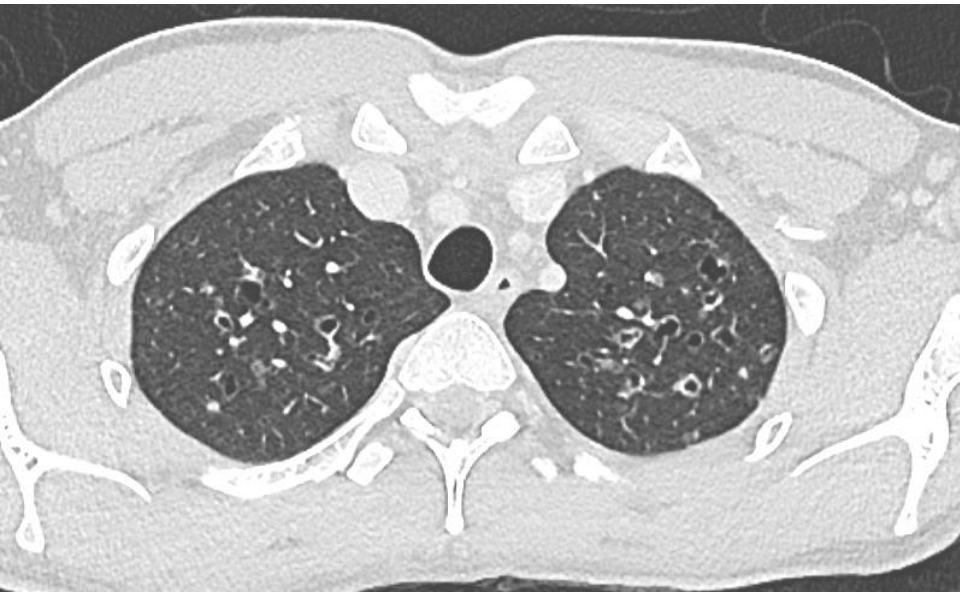
**J21** Quimper  
26 et 27  
septembre  
2024



# Monsieur L. Q, 22 ans

---

- ▶ Hospitalisé pour myocardite probablement virale
- ▶ Dyspnée relativement aiguë sur la myocardite
  
- ▶ Toxicomanie importante :
  - tabagisme débuté à 14 ans, sevré depuis août 2018, 1 paquet par jour
  - cannabis de 14 ans à 20 ans, 5 joints par jour, bang seulement pendant 1 mois vers 17 ans (et 1 prise de spice)
  - ecstasy, MDMA entre 2015 et 2017
  - cocaïne début 2018 à 4-5 reprises
  
- ▶ Scanner thoracique dans ce contexte





# Monsieur L. Q, 22 ans

## Résultat :

### 1- Lavage broncho-alvéolaire LSD

Scc transmis au laboratoire.

Lavage macroscopiquement trouble.

Densité cellulaire : 345 000 éléments/ml

Formule cytologique :

- macrophages 91%
- lymphocytes 7%
- polynucléaires neutrophiles 2%
- polynucléaires éosinophiles 0%

Absence d'inclusion virale de type CMV ou HSV. Absence de BAAR sur la coloration de Ziehl. Absence de spore ou filament mycélien sur la coloration de Gomori Grocott. Absence de sidérophage sur la coloration de Perl.

Un culot a été réalisé par cytocentrifugation et comporte d'assez nombreux macrophages.

Sur l'immunomarquage réalisé avec les anticorps anti-Langerin et anti-CD1a, 4% de cellules de langerhans sont retrouvées.

### 2- Biopsies bronchiques étagées LID

7 *micro-fragments* biopsiques ont été inclus en totalité en 1 bloc.

A l'examen microscopique, le prélèvement intéresse exclusivement une muqueuse bronchique sensiblement normale parcourue par un très léger infiltrat inflammatoire lymphocytaire. Absence de prolifération histiocytaire ou de cellules exprimant le CD1a ou la Langerin à l'étude immunohistochimique. Absence de prolifération carcinomateuse.

## Conclusion :

1- Lavage broncho-alvéolaire LSD : formule cytologique normale. Absence de cellule tumorale. Présence de 4% de cellules de langerhans. Le prélèvement est transmis au service de biologie des Tumeurs pour recherche de la mutation BRAFV600E.

2- Biopsies bronchiques étagées LID : fragments de muqueuse bronchique normale. Absence d'infiltrat inflammatoire notable ou de prolifération histiocytaire.

## 2. biopsies étagées LID

## Résultat :

### Analyses moléculaires :

Référence ADN extrait : AQ789F

Référence et date de l'analyse : n° PCRdigitale du

Technique utilisée : ddPCR QX200TM Droplet Generator & Reader (Biorad)

Méthode d'analyse : logiciel Quantasoft (Biorad)

Méthode d'extraction de l'ADN génomique tumoral : Maxwell® RSC DNA FFPE Kit (Promega)

Recherche de la mutation somatique V600 dans l'exon 15 du gène BRAF (NM\_004333)

Résultat ddPCR BRAF V600E/K/R : Muté

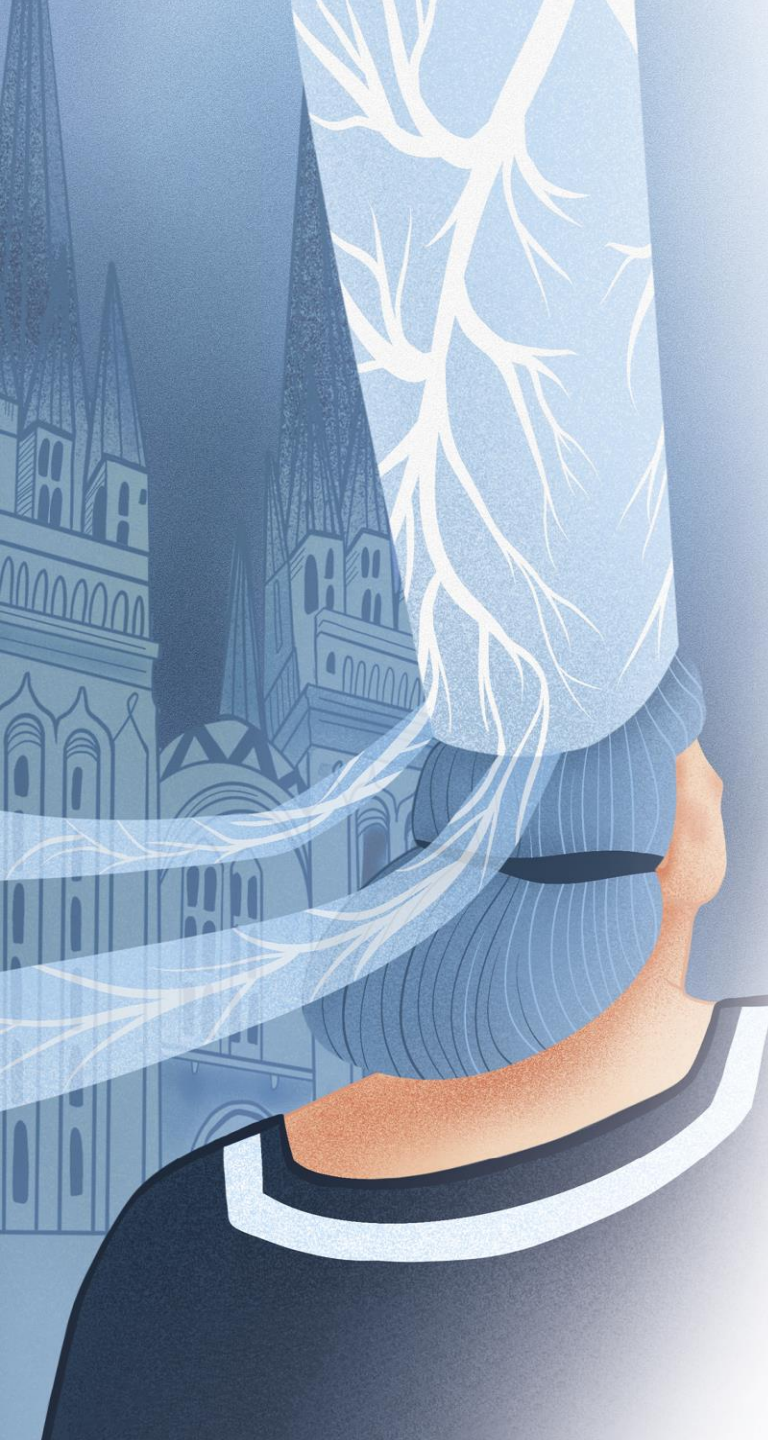
(Seuil de détection théorique : >0% d'allèles mutés)

## Conclusion :

Mise en évidence de la mutation p. V600E/K/R dans l'exon 15 du gène de BRAF. Mutation sensible aux inhibiteurs de l'activité kinase de BRAF.

Absence de détection de mutations dans l'exon 11 du gène de BRAF, dans la limite du prélèvement analysé et des techniques utilisées.

Code Adicap : BHRB0000, LCRB0000, LCRPH0R0, LCRBYA01 / Code CIM :

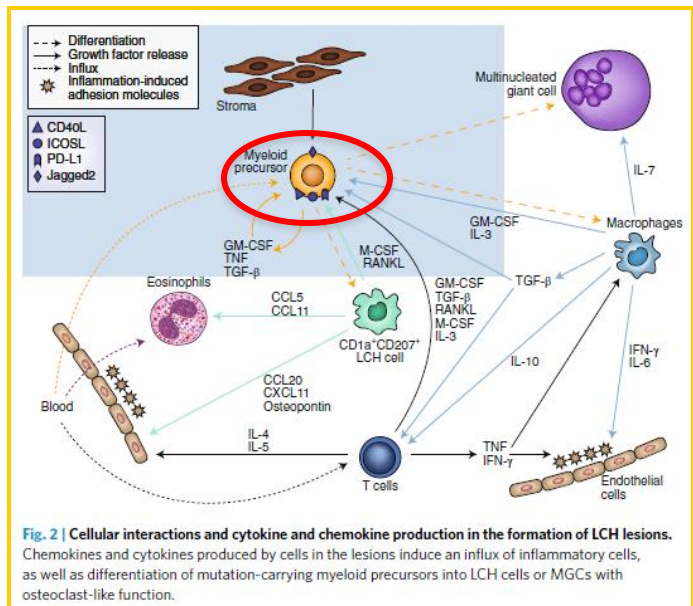


# Histiocytose à cellules de Langerhans (HCL)

**J21** Quimper  
26 et 27  
septembre  
2024



# Histiocytose à Cellules de Langerhans



- ▶ **Néoplasie myéloïde inflammatoire**
- ▶ **Infiltration tissulaire par des histiocytes similaires aux CL de la peau**
- ▶ **Tout âge / forme multisystémique de l'enfant**
- ▶ **Incidence chez l'adulte 2 à 3 cas/million/an**
- ▶ **Pic de fréquence entre 20 et 40 ans pour l'HLP, association majeure avec le tabagisme**
- ▶ **Présentation clinique et pronostic très variables : selon l'âge, les organes atteints**

# Histiocytose Langerhansienne

- ▶ Néoplasie myéloïde inflammatoire associée à une mutation activatrice de la voie des MAP kinase

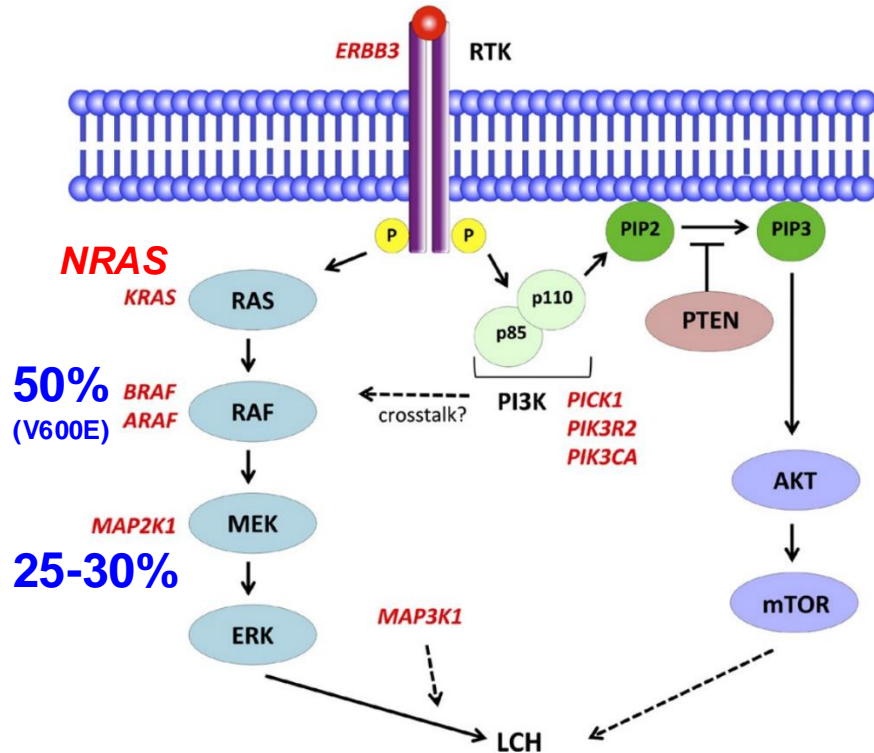


TABLE 2 Phospho-extracellular signal-regulated kinase (pERK) and BRAF/NRAS/MAP2K1 mutation status in the 26 analysed pulmonary Langerhans cell histiocytosis lesions


Patient	CD1a cells	pERK status <sup>#</sup>	BRAF V600 status			MAP2K1 status		NRAS Q61 status	
			Genotype <sup>¶</sup>	Mutant allele frequency	VE1	Genotype	Genotype <sup>¶</sup>	Mutant allele frequency	
1	30	+	V600E	36.7	+	WT	WT	0	
2	40	2+	V600E	20.7	+	WT	WT	0	
3	20	+	V600E	7.4	+	WT	Q61K	4.0	
4	80	+++	V600E	8.9	+	WT	Q61K	5.2	
5	80	-/+	V600E	29.6	+	WT	WT	0	
6	50	-/+	V600E	16.1	+	WT	WT	0	
7	20	++	V600E	9.2	+	WT	Q61R	39.1	
8	50	+	V600E	7.6	-	WT	WT	0	
9	20	+	V600E	19.4	+	WT	Q61K	2.0	
10	10	-/+	V600E	12.0	+	WT	Q61R	1.0	
11	40	+	V600E	16.3	-	WT	WT	0	
12	30	+	V600E	27.9	+	WT	Q61R	1.0	
13	50	++	V600E	10.5	+	WT	Q61K	8.3	
14	10	+	WT	0	-	C121S	WT	0	
15	50	+	WT	0	-	WT	WT	0	
16	30	+/+	WT	0	-	WT	WT	0	
17	50	++	WT	0	-	WT	WT	0	
18	30	+	WT	0	-	WT	Q61K	4.0	
19	40	+	WT	0	-	C121S	WT	0	
20	10	NA	WT	0	NA	WT	WT	0	
21	20	-/+	WT	0	+	WT	WT	0	
22	10	NA	WT	0	-	WT	Q61K	1.0	
23	10	NA	WT	0	NA	WT	Q61K	7.9	
24	30	+	WT	0	-	C121S	WT	0	
25	10	++	WT	0	-	WT	Q61K	3.0	
26	30	+	WT	0	-	WT	WT	0	

# Classification des HCL

## International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults

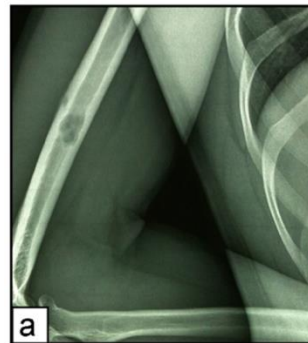
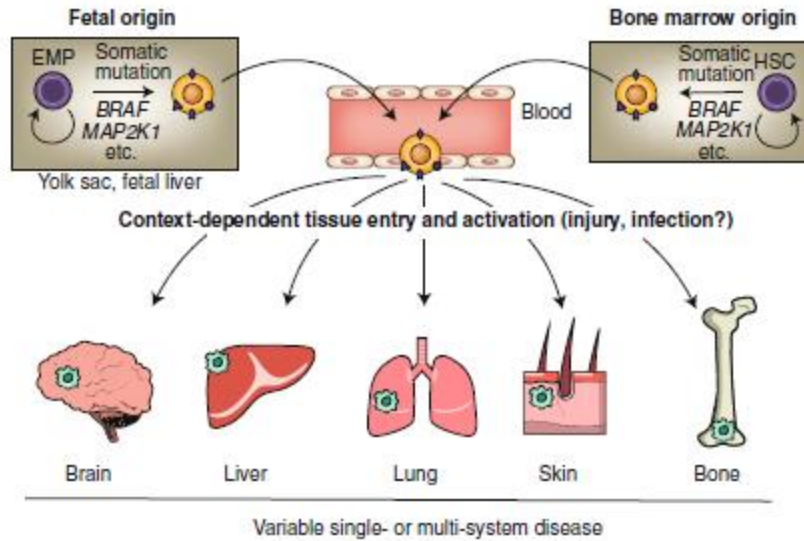
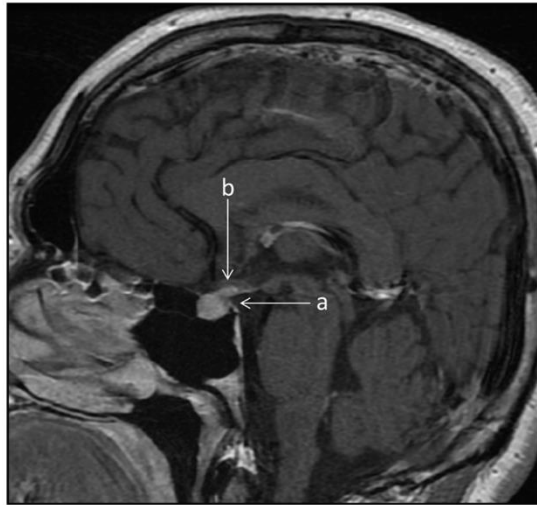
Gaurav Goyal,<sup>1</sup> Abdellatif Tazi,<sup>2,3</sup> Ronald S. Go,<sup>4</sup> Karen L. Rech,<sup>5</sup> Jennifer L. Picarsic,<sup>6</sup> Robert Vassallo,<sup>7</sup> Jason R. Young,<sup>8</sup> Christian W. Cox,<sup>8</sup> Jan Van Laar,<sup>9,10</sup> Michelle L. Hermiston,<sup>11</sup> Xin-Xin Cao,<sup>12</sup> Polyzois Makras,<sup>13,14</sup> Gregory Kaltsas,<sup>15</sup> Julien Haroche,<sup>16</sup> Matthew Collin,<sup>17</sup> Kenneth L. McClain,<sup>18</sup> Eli L. Diamond,<sup>19,\*</sup> and Michael Girschikofsky<sup>20,\*</sup>

**Table 2. Classification of LCH in adults**



Subtype	Definition
Unifocal	Solitary lesion involving any organ
Single-system pulmonary	Isolated lung involvement (predominantly smoking related)
Single-system multifocal	>1 lesion involving any organ
Multisystem	≥2 organ/system involvement

# HCL : Atteinte uni ou multisystémique



# HL : autres atteintes

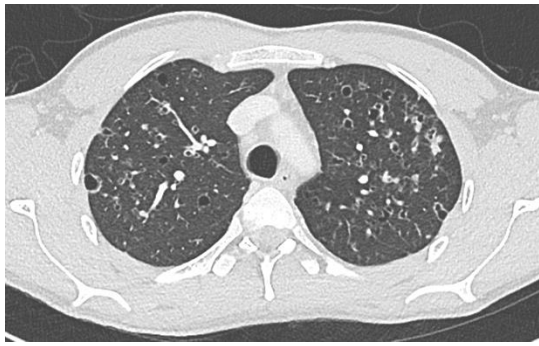
Localisation	Clinique	En 1 <sup>ère</sup> intention	Si signe d'appel
Hypophyse : post anté	Diabète insipide : SPUPD Baisse libido, asthénie, prise de poids	Iono S et U, osmolarité P et U	IRM hypophysaire
Peau	Papules / plaques érythémateuses érosives : scalp, plis, muqueuses	Cs dermato	Biopsie
Os	Douleur, tuméfaction, boiterie	TDM thorax en coupes costales	Imagerie dédiée
Dents	Douleur, mobilité dentaire, gingivite		Panoramique dentaire
Foie	Douleur	BH	
Moelle	Ganglion, foie, rate	NFS	Myélogramme
ORL	Surdité, « otite »	Cs ORL	Imagerie
T digestif, neuro...			

# Histiocytose pulmonaire isolée

---

- ▶ Quasi uniquement **chez les fumeurs**, alors en général isolée
- ▶ Prédominance masculine, entre 20 et 40 ans
  
- ▶ **Découverte souvent fortuite**
  
- ▶ Si symptômes :
  - Pneumothorax révélateur (15-20%)
  - SF aspécifiques :
    - toux 50-70%
    - dyspnée 40-80%
    - douleurs thoraciques (10-20%)

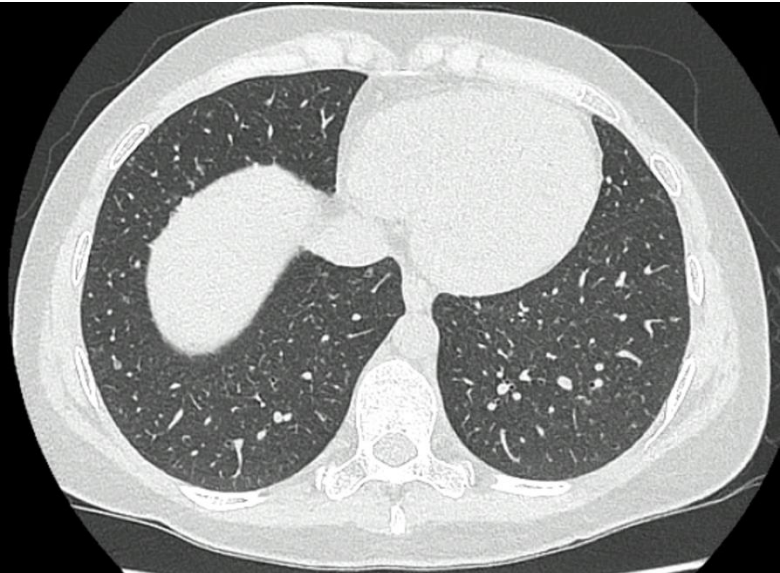
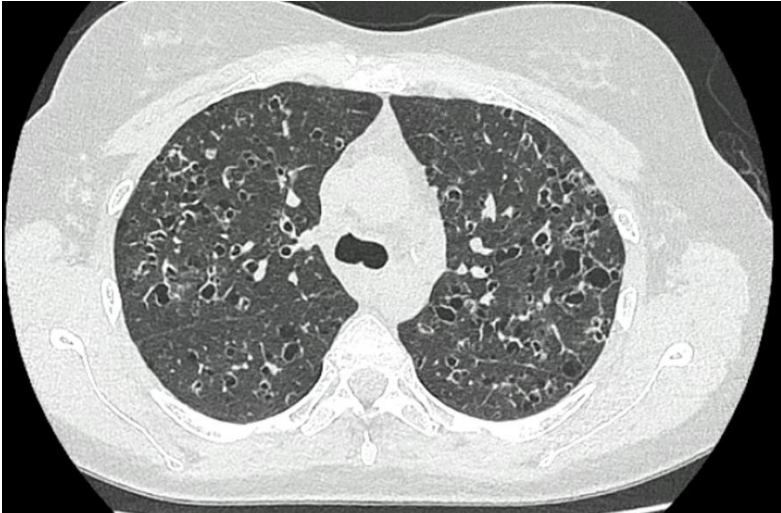
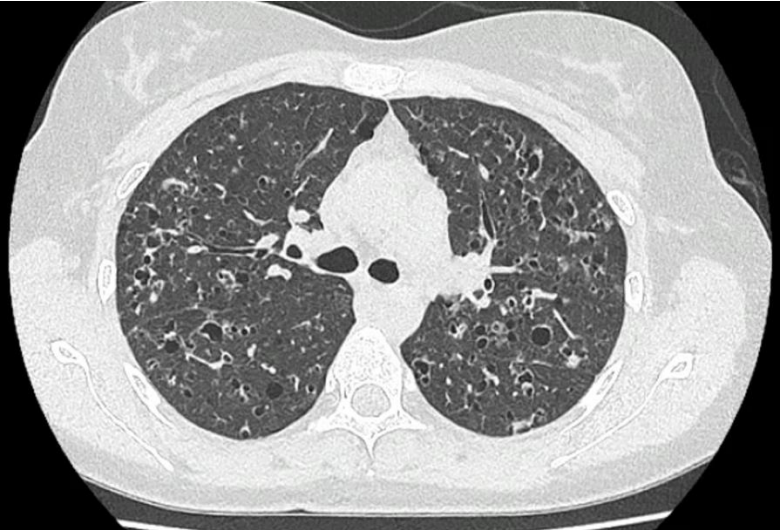
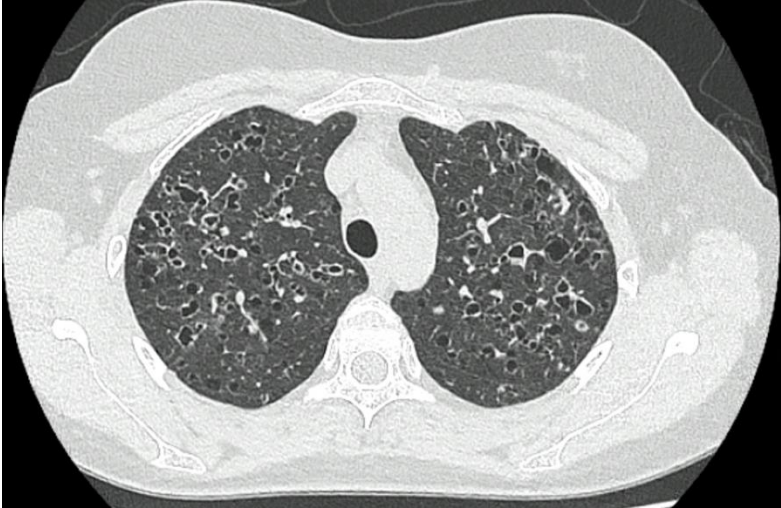


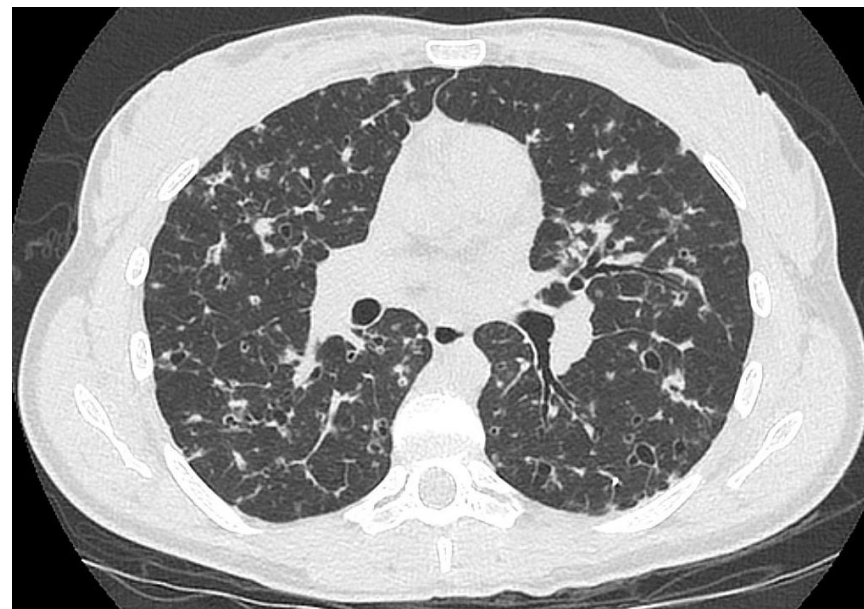
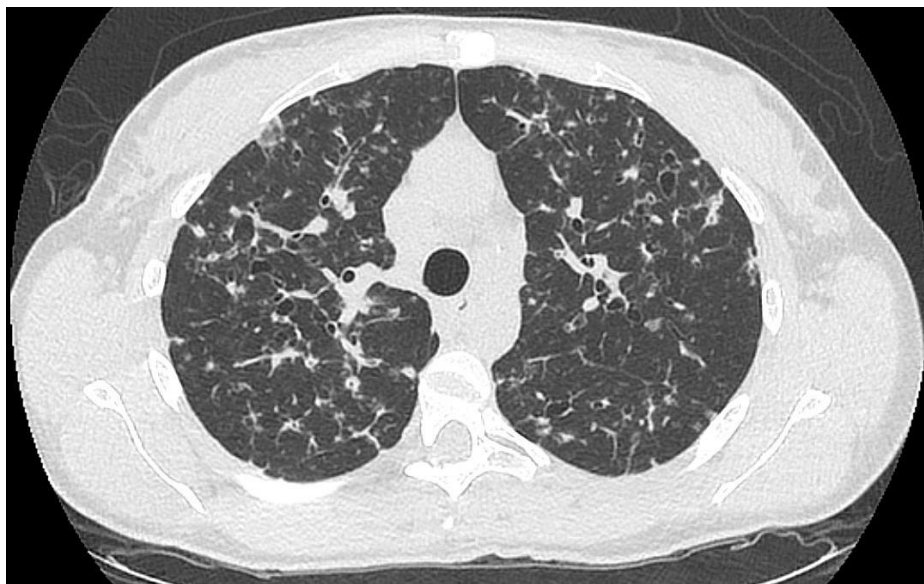


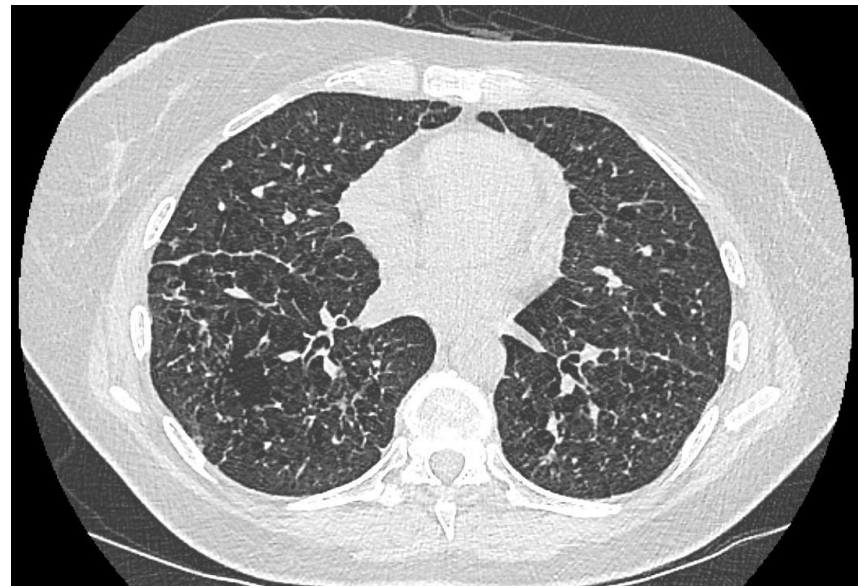
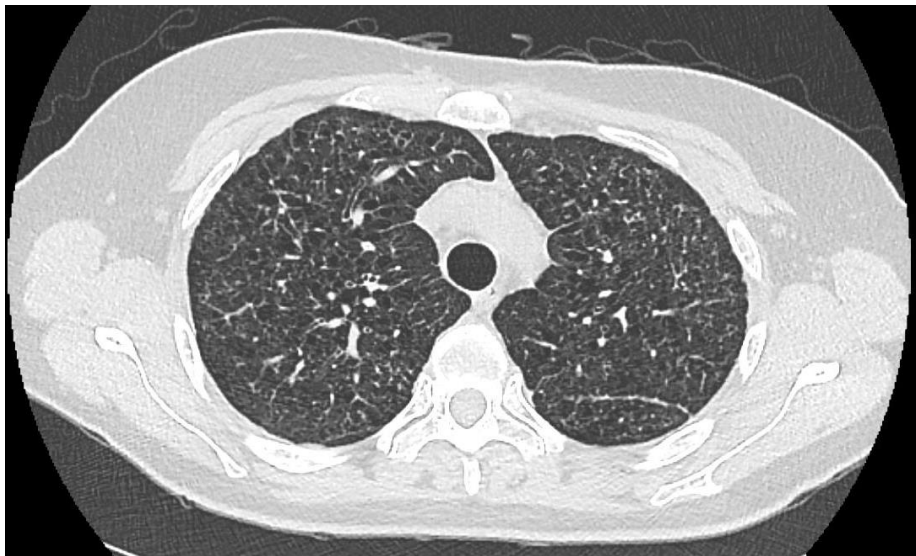
# Histiocytose pulmonaire isolée

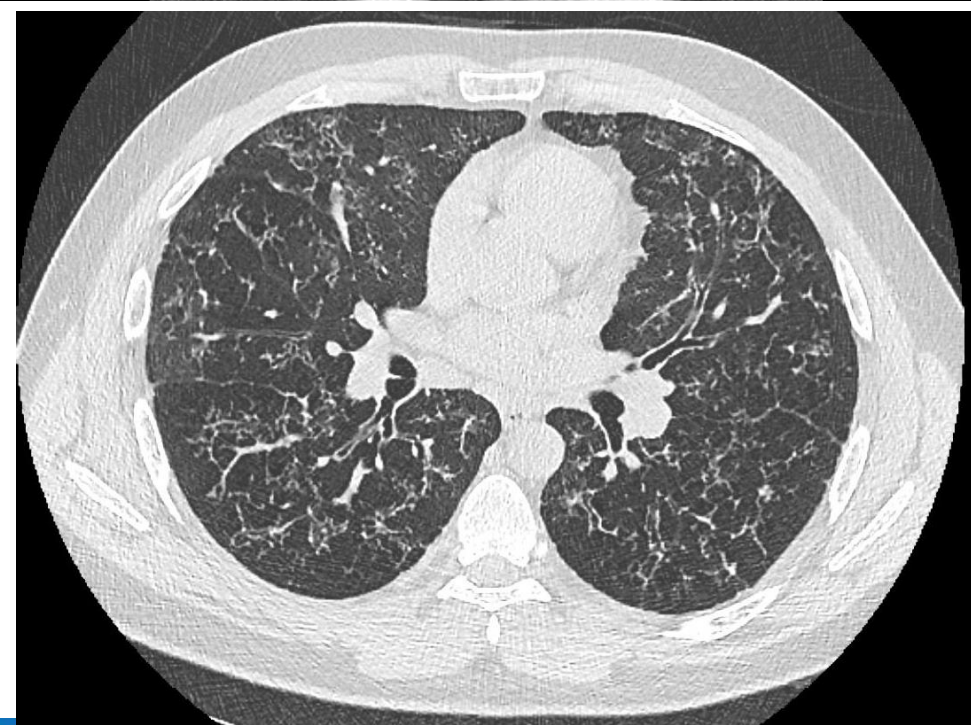
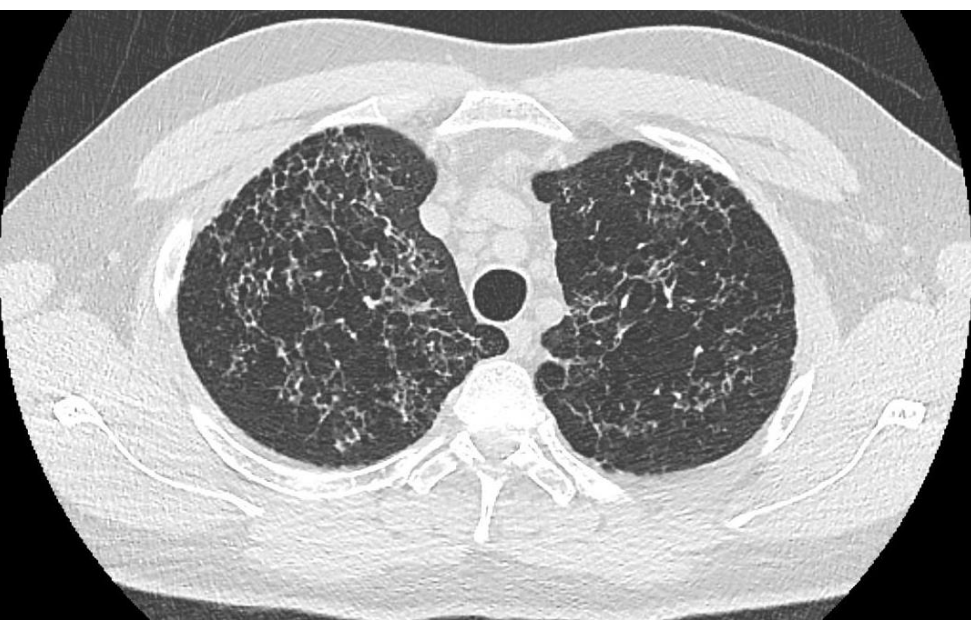
- ▶ Présentation TDM caractéristique :
  - **Triade nodules pleins, nodules troués, kystes** à paroi épaisse ou fine
  - Kystes souvent irréguliers
  - dans les **régions supérieures** ou moyennes, épargne des bases+++
- ▶ Phase inflammatoire avec nodules irréguliers et kystes à parois épaisses  
>> phase fixée destructrice avec des kystes irréguliers à parois fines, aspect de poumon « en dentelle »
- ▶ Association à d'autres lésions élémentaires liées au tabagisme
  - ▶ Emphysème
  - ▶ RB-ILD, DIP

# Le C Pa

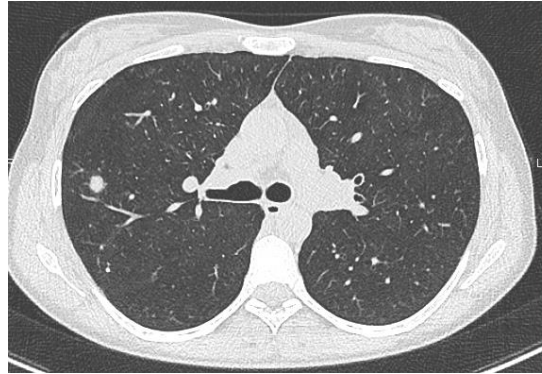




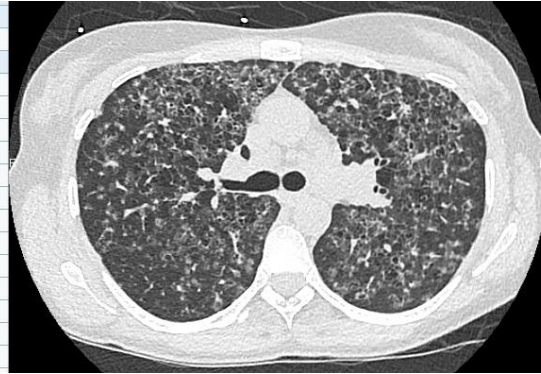




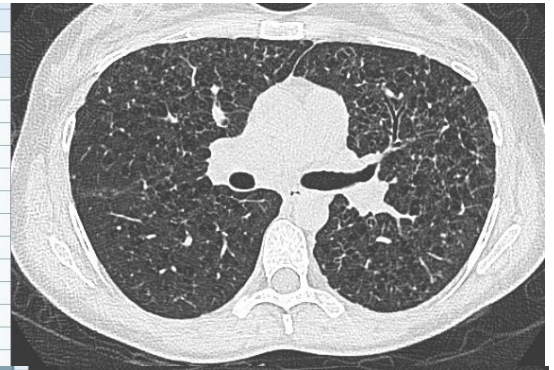
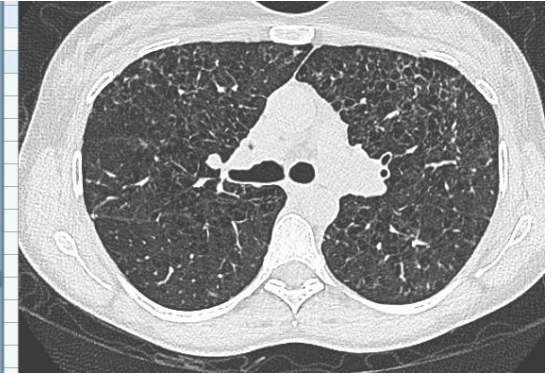
2015 : découverte fortuite, refus de suivi



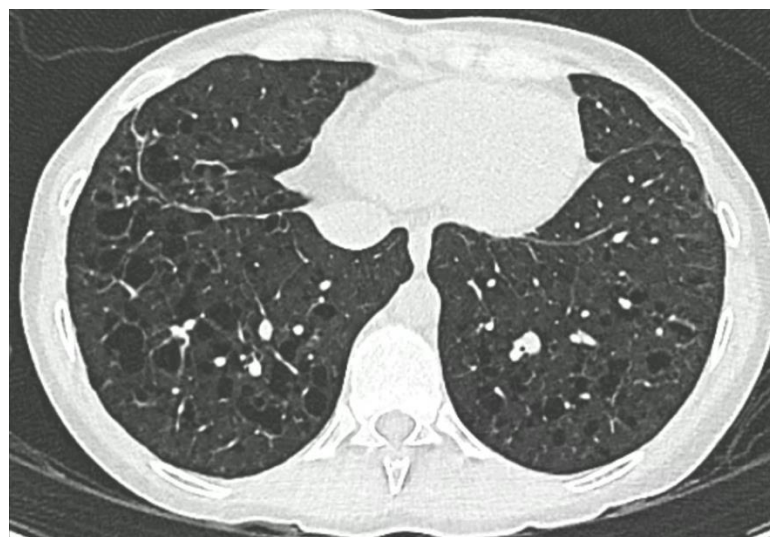
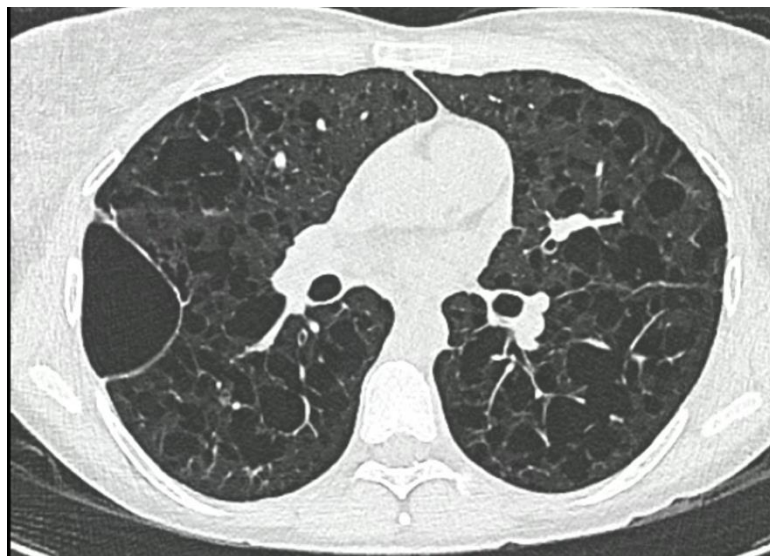
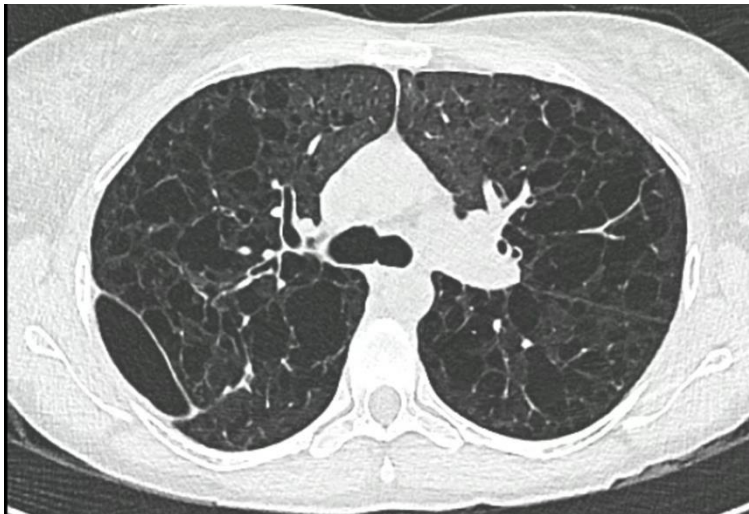
01/21 : dyspnée NYHA 3, expo massive tabac et cannabis



09/21 : arrêt du tabac, phase cicatricielle kystique



L Sa





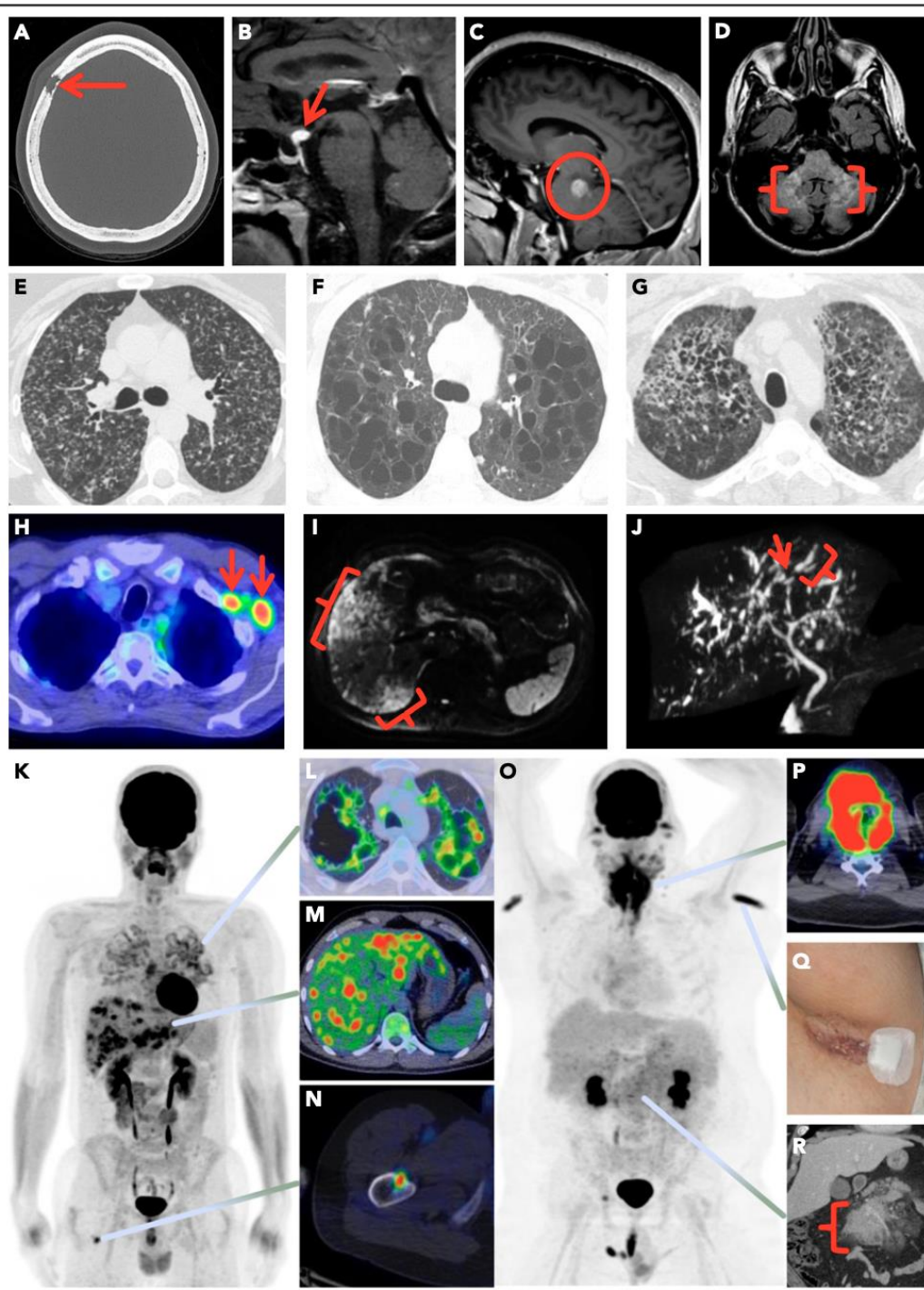
# Histiocytose pulmonaire isolée

- ▶ EFR : diminution de la DLCO, distension thoracique, TVO selon l'importance de l'atteinte
- ▶ LBA
  - ▶ alvéolite macrophagique
  - ▶ Taux de cellules exprimant le CD1a > 5% : peu sensible, assez spécifique
- ▶ Diagnostic de certitude histologique :
  - ▶ BTB rentables dans 30%, BPC à l'occasion d'une symphyse pleurale
  - ▶ cellules exprimant le CD1a et la langerine (CD207), organisées en granulomes
- ▶ **Biologie moléculaire** : mutations BRAF, MEK : sur biopsie, voire LBA

*Tazi, Presse med, 2016  
Harari, Respir Med, 2012*



# Place de la TEP



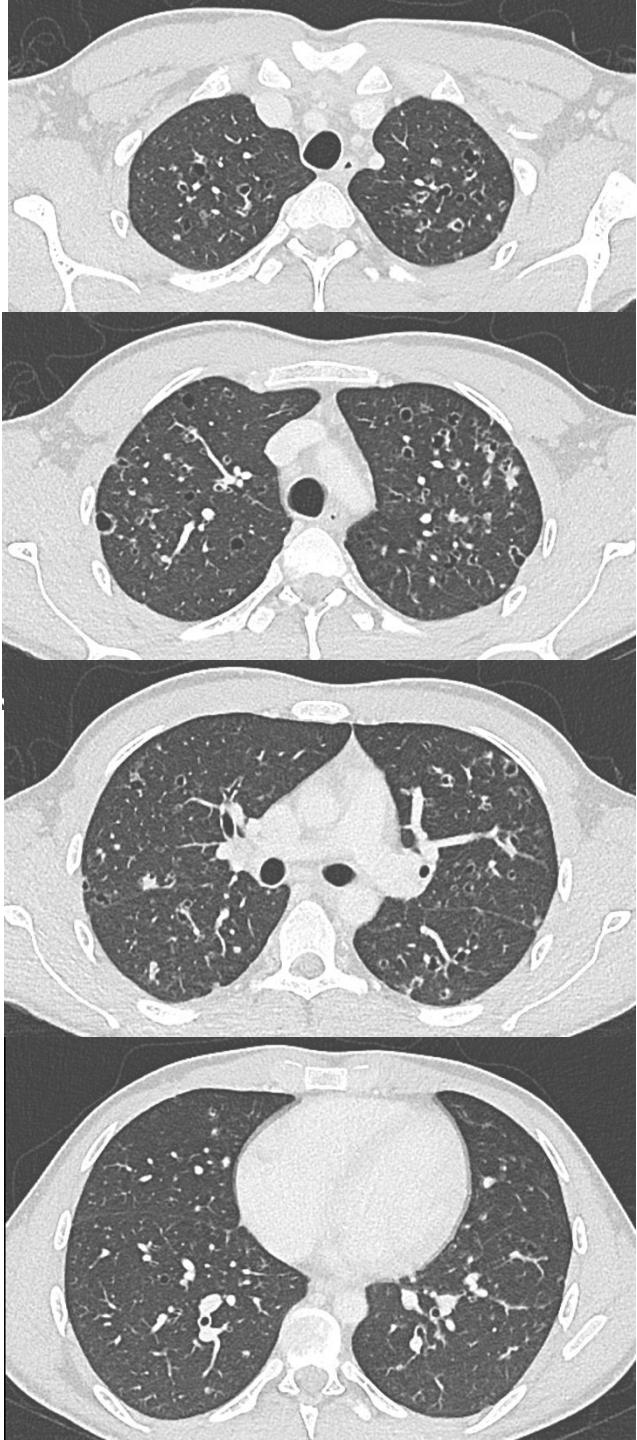
- ▶ Recommandée dans les recos internationales
- ▶ Voute crânienne > orteils
- ▶ Utile pour le bilan d'extension initial
  - Formes profuses
  - Doute atteinte extra respiratoire
- ▶ Fixation des parois kystiques et nodules
- ▶ Intérêt pour le suivi sous traitement?

# Quel traitement?

---

**Sevrage tabagique**  
**Surveillance clinique et fonctionnelle trimestrielle**





Sevrage  
tabagique



# Quel traitement?

**Sevrage tabagique**  
**Surveillance clinique et fonctionnelle trimestrielle**

*Amélioration*

Surveillance clinique et  
fonctionnelle régulière

# Quel traitement?

**Sevrage tabagique**  
Surveillance clinique et fonctionnelle trimestrielle

*Amélioration*

*Aggravation*

Surveillance clinique et  
fonctionnelle régulière

Sevrage tabagique +++  
Traitement inhalé selon EFR

# Quel traitement?

**Sevrage tabagique**  
Surveillance clinique et fonctionnelle trimestrielle

*Amélioration*

*Aggravation*

Surveillance clinique et  
fonctionnelle régulière

Sevrage tabagique +++  
Traitement inhalé selon EFR

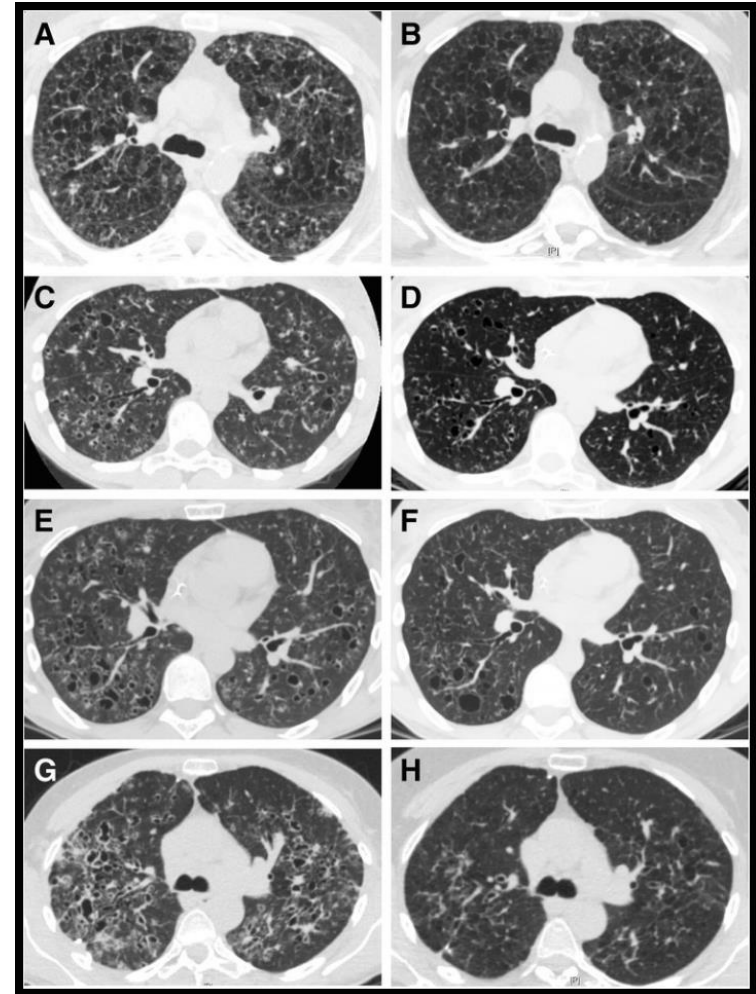
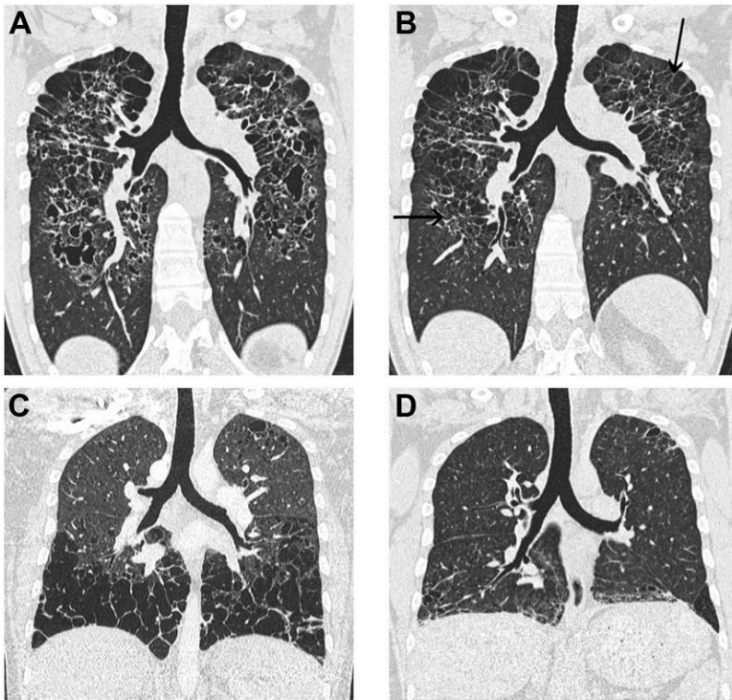
*Rechercher une HTP*

*Aggravation*

**Traitement systémique par cladribine à discuter** avec un  
centre expert dans une forme progressive chez un patient  
symptomatique avec altération de la fonction respiratoire

# Cladribine et HCL pulmonaire

- ▶ Analogue nucléosidique des purines
- ▶ Séries de cas



Lorillon, AJRCCM, 2012  
Grobst, Ophanet rare dis, 2014

# Quel traitement?

**Sevrage tabagique**  
Surveillance clinique et fonctionnelle trimestrielle

*Amélioration*

*Aggravation*

Surveillance clinique et  
fonctionnelle régulière

Sevrage tabagique +++  
Traitement inhalé selon EFR

*Rechercher une HTP*

*Aggravation*

**Traitement systémique par cladribine à discuter** avec un  
centre expert dans une forme progressive chez un patient  
symptomatique avec altération de la fonction respiratoire

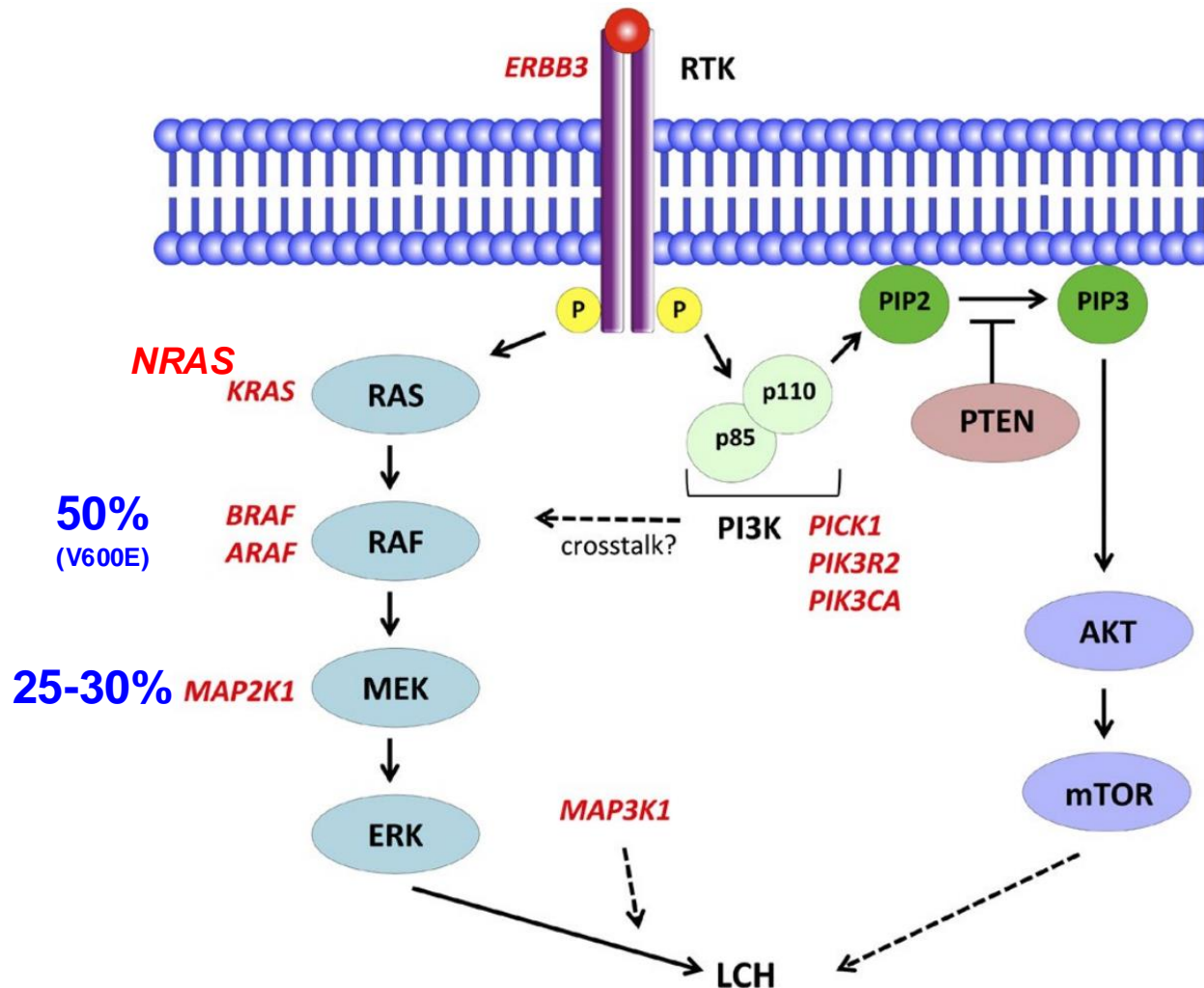
*Rechercher une HTP*

*Aggravation*

**Inhibiteur de BRAF ou de MEK à  
discuter** si CI, inefficacité ou  
intolérance à la cladribine avec le  
centre de référence

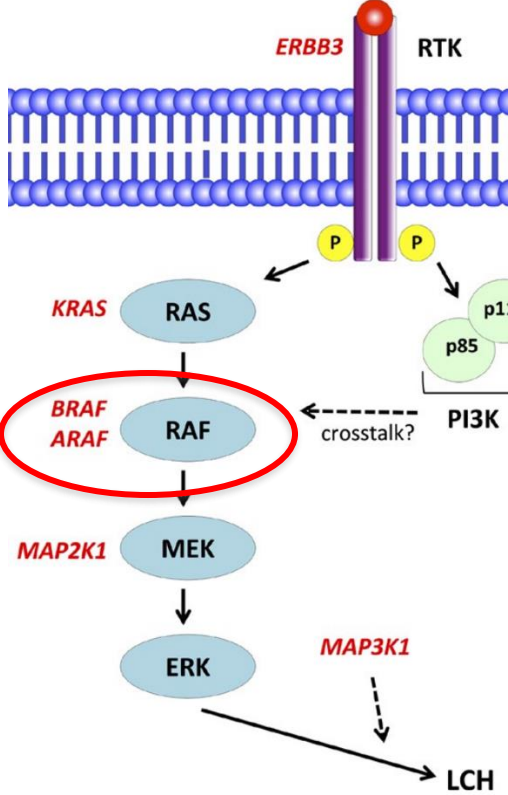


# Thérapies ciblées et HCL pulmonaire



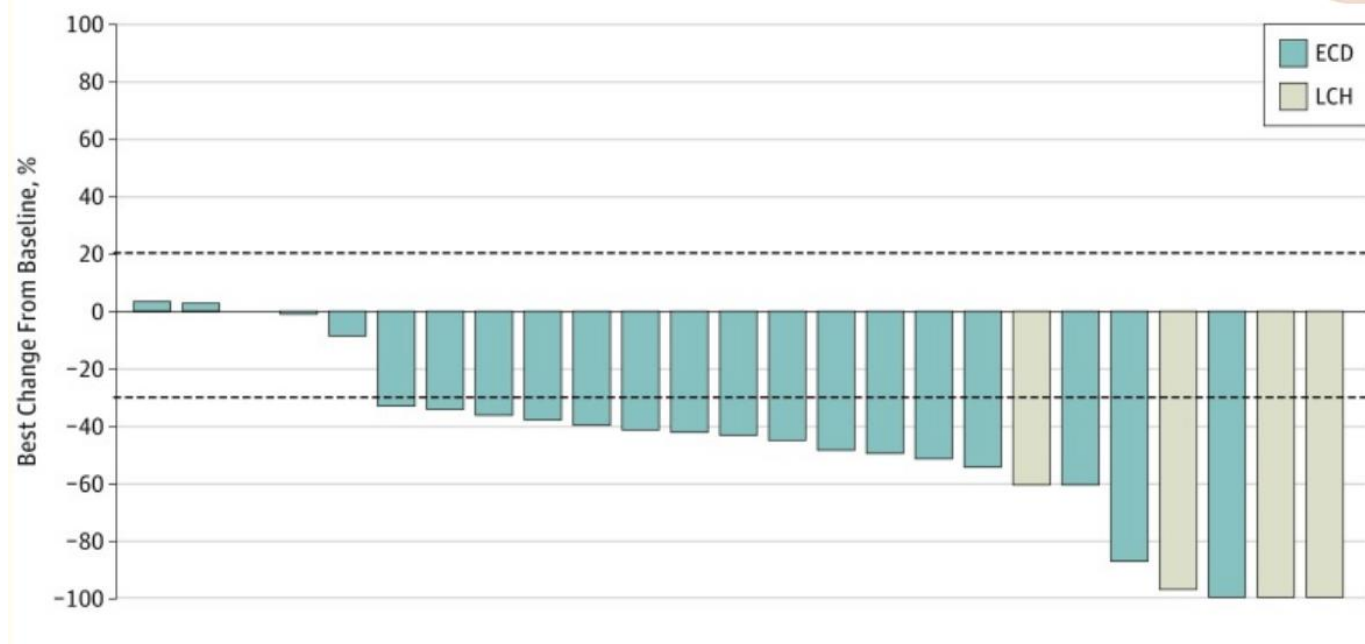
20/10/2024

Kobayashi, Cancer science, 2018

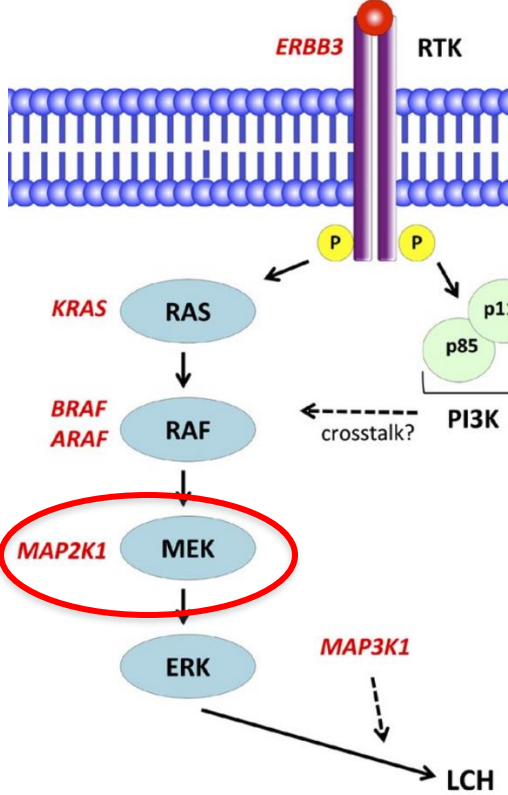


# Thérapies ciblées et HCL pulmonaire

- ▶ Phase 2 VE BASKET testant le vémurafénib
- ▶ 22 EDC, 4 HCL avec mutation BRAF V600E



▶ Autre anti BRAF : dabrafénib

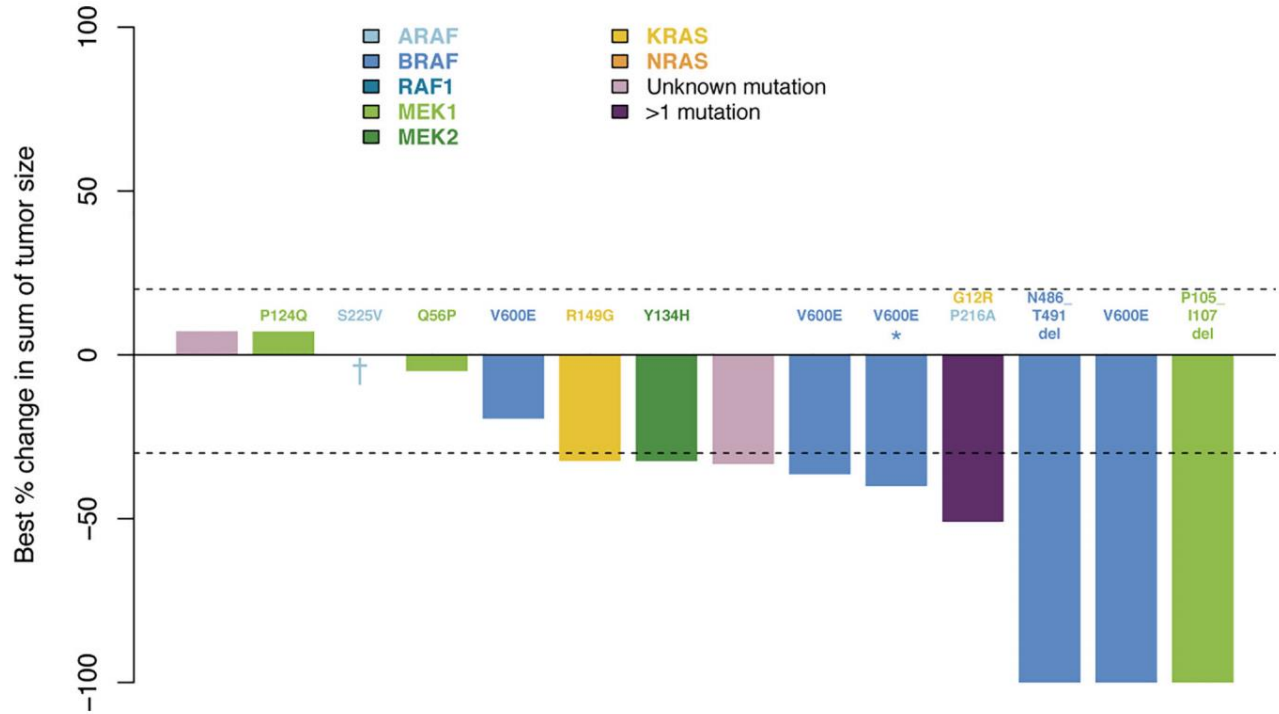


# Thérapies ciblées et HCL pulmonaire

- ▶ Cobimétinib
- ▶ ORR 89%

▶ Autre anti MEK : tramétinib

*Lorillon, AJRCCM, 2018*



*Diamond, Nature, 2019*

# Quel traitement?

**Sevrage tabagique**  
**Surveillance clinique et fonctionnelle trimestrielle**

*Amélioration*

*Aggravation*

Surveillance clinique et  
fonctionnelle régulière

Sevrage tabagique +++  
Traitement inhalé selon EFR

*Rechercher une HTP*

*Aggravation*

**Traitement systémique par cladribine à discuter** avec un  
centre expert dans une forme progressive chez un patient  
symptomatique avec altération de la fonction respiratoire

*Rechercher une HTP*

**Inhibiteur de BRAF ou de MEK à  
discuter** si CI, inefficacité ou  
intolérance à la cladribine avec le  
centre de référence

Transplantation pulmonaire au stade d'insuffisance  
respiratoire

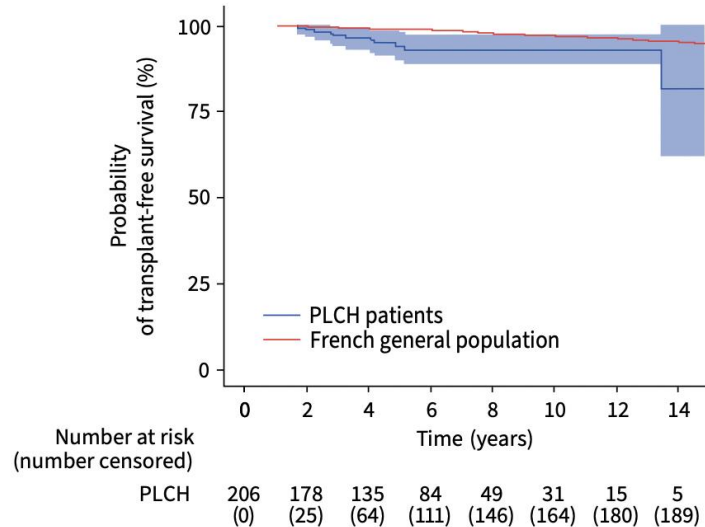
# Pronostic

**TABLE 1** Characteristics of the pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) patients at the time of diagnosis

Characteristic	
Subjects, n	206
Age, years	39.3±12.8
<b>Sex</b>	
Female	123 (59.7)
Male	83 (40.3)
<b>Smoking status</b>	
Current smokers	196 (95.1)
Ex-smokers	8 (3.9)
Pack-years	21.7±15.9
Non-smokers <sup>#</sup>	2 (1)
Cannabis consumption <sup>†</sup>	35 (17.0)
Histological diagnosis <sup>†</sup>	66 (32%)
<b>LCH extent</b>	
Isolated PLCH	157 (76.2)
Multisystem PLCH <sup>‡</sup>	49 (23.8)
Bone	35
Diabetes insipidus	11
Skin	6
Liver	2
Other <sup>f</sup>	2
<b>History of pneumothorax</b>	24 (11.7)
Before diagnosis	6
Median time (IQR), months	2.8 (0.8–5.9)
At the time of diagnosis <sup>##</sup>	18
<b>Chronic respiratory failure</b>	5 (2.4)
Long-term oxygen supplementation	2
Pulmonary hypertension	2
<b>HRCT pattern, n=196<sup>¶¶</sup></b>	
Nodulo-cystic	176 (89.8)
Nodular (cavitated)	6 (3.1)
Cystic	14 (7.1)
<b>HRCT nodular score</b>	6.8±4.8
<b>HRCT nodular score subgroup</b>	
Low (0–6)	116 (59.2)
Intermediate (7–12)	54 (27.6)
High (13–18)	26 (13.3)
<b>HRCT cystic score</b>	6.8±4.5
<b>HRCT cystic score subgroup</b>	
Low (0–6)	136 (69.4)
Intermediate (7–12)	39 (19.9)
High (13–18)	15 (7.7)
Very high (19–24)	6 (3.1)
TLC % pred, n=152	102.2±15.9
RV % pred, n=150	123.3±34.6
RV/TLC % pred, n=150	116.1±26.0
FEV <sub>1</sub> % pred, n=167	89.6±18.6
FVC % pred, n=158	95.1±18.7
FEV <sub>1</sub> /FVC %, n=158	79.9±10.2
D <sub>LCO</sub> % pred, n=127	63.4±16.8
<b>Lung function patterns<sup>***</sup></b>	

- ▶ Cohorte française St Louis 2004-2018
- ▶ N=206
- ▶ 4 patients avec atteinte extra respiratoire avant le diagnostic pulmonaire (2 os, 2 DI)
- ▶ Suivi médian 5,1 ans
- ▶ 8% de traitements systémiques
- ▶ 1 transplantation

# Pronostic



▶ **Survie à 5 et 10 ans : 94 et 93%**

**TABLE 2** Characteristics of the 12 pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) patients who died during the study period

Patient	Age at diagnosis, years	Sex	Smoking status at diagnosis	Pack-years at diagnosis	Extent of LCH	CRF	PH	Time to death, years	Cause of death
1	58	M	Former	20	Isolated	Yes	Yes	13	Lung cancer
2	35	M	Current	10	Isolated	No	No	5	Lung cancer
3	35	F	Current	14	Multisystem	No	No	5	Lung cancer
4	49	F	Former	20	Isolated	No	No	2	Lung cancer
5	33	M	Current	30	Isolated	Yes	Yes	2	Respiratory failure
6	47	M	Current	80	Isolated	Yes	Yes	2	Respiratory failure
7	48	M	Current	30	Isolated	Yes	Yes	4	Respiratory failure
8 <sup>#</sup>	38	F	Former	20	Multisystem	Yes	Yes	4	Pulmonary mucormycosis
9 <sup>¶</sup>	72	F	Current	50	Isolated	Yes	Yes	4	CMML
10	49	F	Current	60	Isolated	No	Yes	3	Acute coronary syndrome
11	79	M	Former	60	Multisystem	No	No	3	Bacterial pneumonia
12	87	M	Non-smoker	0	Multisystem	No	No	2	Heart failure

LCH: Langerhans cell histiocytosis; CRF: chronic respiratory failure; PH: pulmonary hypertension; M: male; F: female; CMML: chronic myelomonocytic leukaemia. <sup>#</sup>: died 1 year after lung transplantation; <sup>¶</sup>: treated with cladribine.

- ▶ < 5% d'IRC et d'HTP à 5 et 10 ans
  - << données anciennes, PAPm 30 mmHg

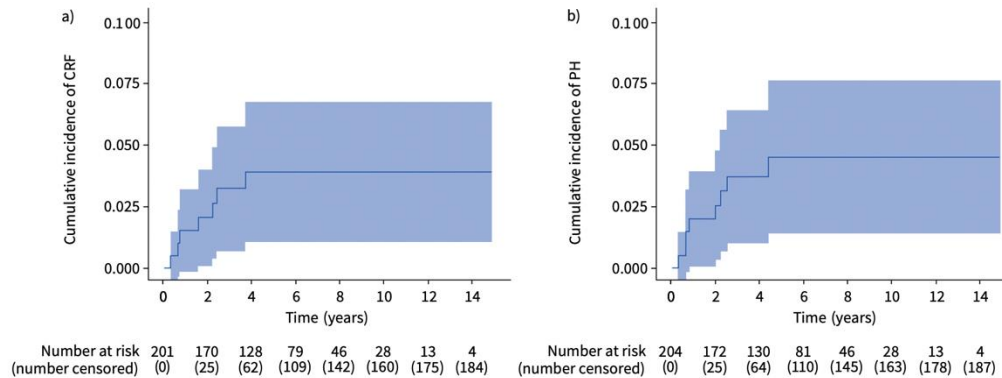


FIGURE 2 Cumulative incidence of a) chronic respiratory failure (CRF) and b) pulmonary hypertension (PH) among the pulmonary Langerhans cell histiocytosis patients during the study period. Shaded areas represent 95% confidence intervals.

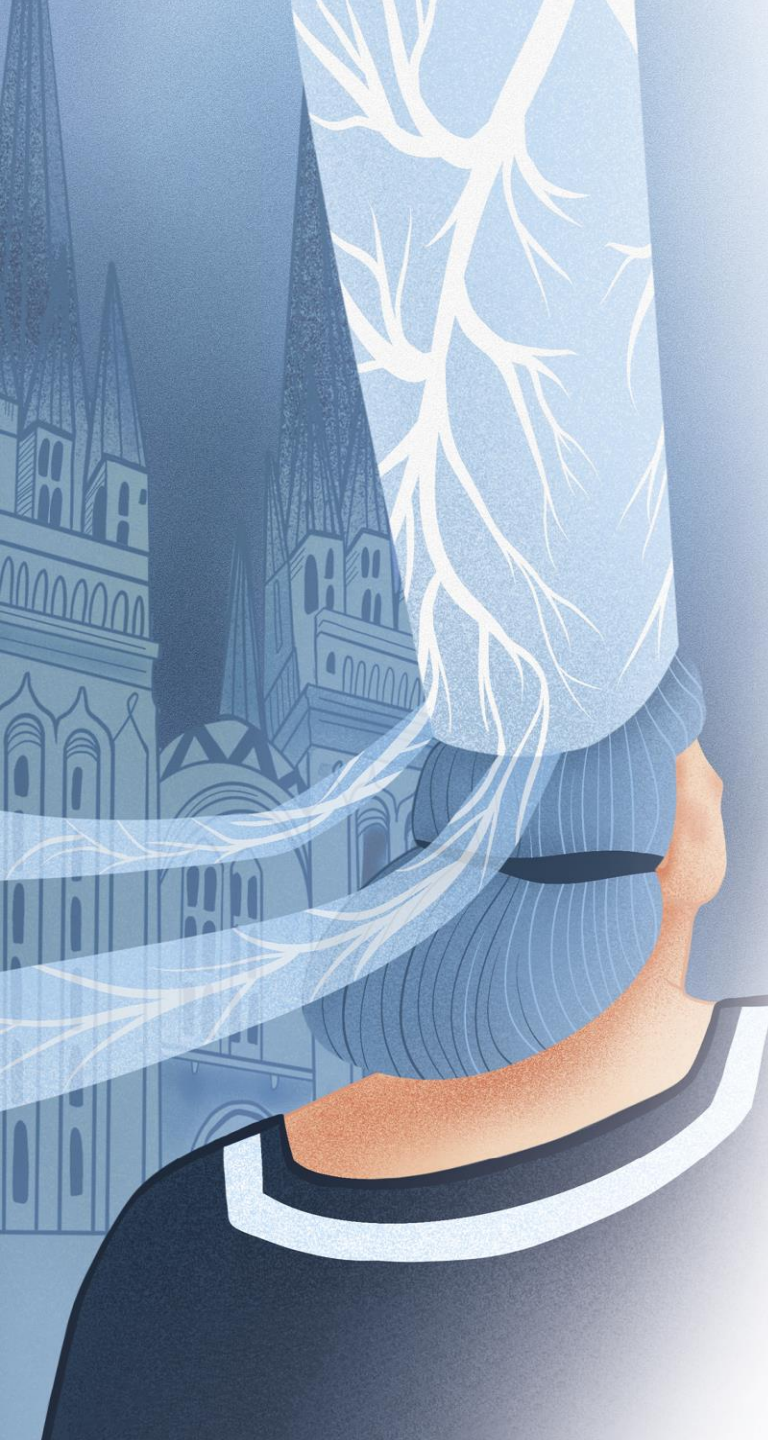
- ▶ 5% avec développement d'atteinte extra respiratoire dans l'évolution
- ▶ 27 cancers chez 23 patients : 11 avant (sans chimio pour l'HCL, 6 concomitant, 10 après)
  - 11 CBP, tous fumeurs, 7 après diagnostic HCL : RR 17 / pop non HCL

# International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults

Gaurav Goyal,<sup>1</sup> Abdellatif Tazi,<sup>2,3</sup> Ronald S. Go,<sup>4</sup> Karen L. Rech,<sup>5</sup> Jennifer L. Picarsic,<sup>6</sup> Robert Vassallo,<sup>7</sup> Jason R. Young,<sup>8</sup> Christian W. Cox,<sup>8</sup> Jan Van Laar,<sup>9,10</sup> Michelle L. Hermiston,<sup>11</sup> Xin-Xin Cao,<sup>12</sup> Polyzois Makras,<sup>13,14</sup> Gregory Kaltsas,<sup>15</sup> Julien Haroche,<sup>16</sup> Matthew Collin,<sup>17</sup> Kenneth L. McClain,<sup>18</sup> Eli L. Diamond,<sup>19,\*</sup> and Michael Girschikofsky<sup>20,\*</sup>

	<b>Single-system pulmonary LCH</b>	
23.	Cessation of smoking, vaping, inhalation of marijuana or other substances is recommended as first-line therapy for single-system PLCH.	A
24.	Systemic therapy is recommended for single-system PLCH in the presence of progressive disease (regardless of smoking status) or for stable disease with clinically significant respiratory symptoms or dysfunction.	A
25.	For patients who develop advanced single-system PLCH refractory to or ineligible for systemic treatments, lung transplantation referral should be undertaken.	A





## Autres raretés kystiques...

**J21** Quimper  
26 et 27  
septembre  
2024



# Pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL)

- ▶ Infiltration pulmonaire diffuse par du **tissu lymphoïde**
- ▶ +/- associée à de la bronchiolite folliculaire
  
- ▶ Rarement idiopathique
- ▶ Généralement associée à :
  - **Goujerot Sjögren+++ (25%)**
  - Polyarthrite rhumatoïde
  - LED
  - VIH
  - DICV

## Box 1 Associations with lymphoid interstitial pneumonia

### Autoimmune

- ⇒ Sjögren's syndrome.<sup>40 106–110</sup>
- ⇒ Rheumatoid arthritis.<sup>36 111</sup>
- ⇒ Systemic lupus erythematosus.<sup>112</sup>
- ⇒ Pulmonary alveolar proteinosis.<sup>113</sup>
- ⇒ Polymyositis.<sup>36</sup>
- ⇒ Primary biliary cirrhosis.<sup>111</sup>
- ⇒ Hypothyroidism.<sup>36</sup>
- ⇒ Hashimoto's thyroiditis.<sup>111</sup>
- ⇒ Autoimmune haemolytic anaemia.<sup>114</sup>

### Infectious

- ⇒ HIV.<sup>115–121</sup>
- ⇒ Epstein-Barr virus.<sup>122</sup>
- ⇒ Chronic active hepatitis.<sup>121</sup>

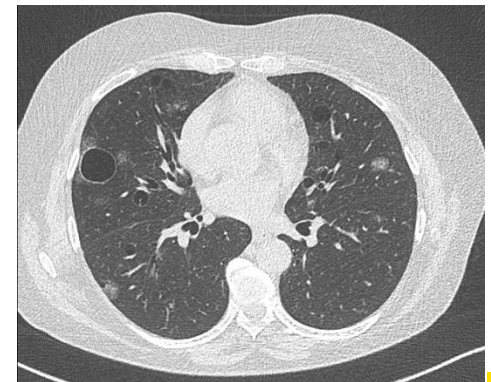
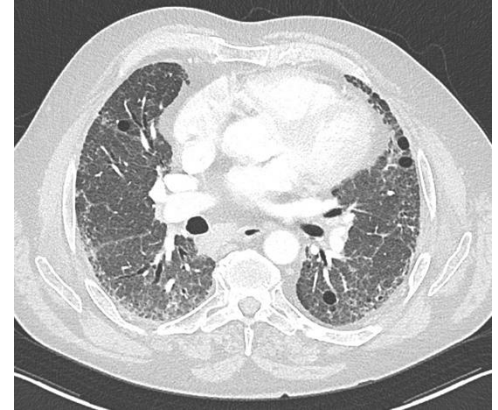
### Other

- ⇒ Castleman disease.<sup>123 124</sup>

*Daccord, ERR, 2020  
Johnson, Thorax, 2024*

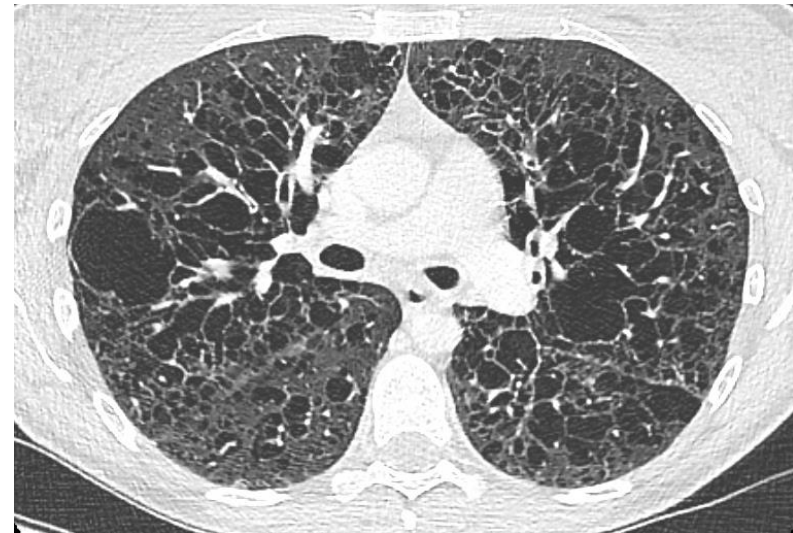
# Pneumopathie interstitielle lymphoïde

- ▶ SF aspécifiques : toux, dyspnée
- ▶ TDM thoracique :
  - **Kystes dans 88% des LIP**, souvent dans les bases, généralement peu nombreux, < 30 mm
  - Autres lésions élémentaires : **nodules** pleins, nodules en verre dépoli, épaissements septaux
- ▶ **LBA : alvéolite lymphocytaire > 30%**
- ▶ **Biopsie** pulmonaire sous scanner / chirurgicale : éliminer le lymphome
- ▶ Traitement : corticothérapie +/- autres IS, étiologique



# Maladie à dépôts de chaînes légères

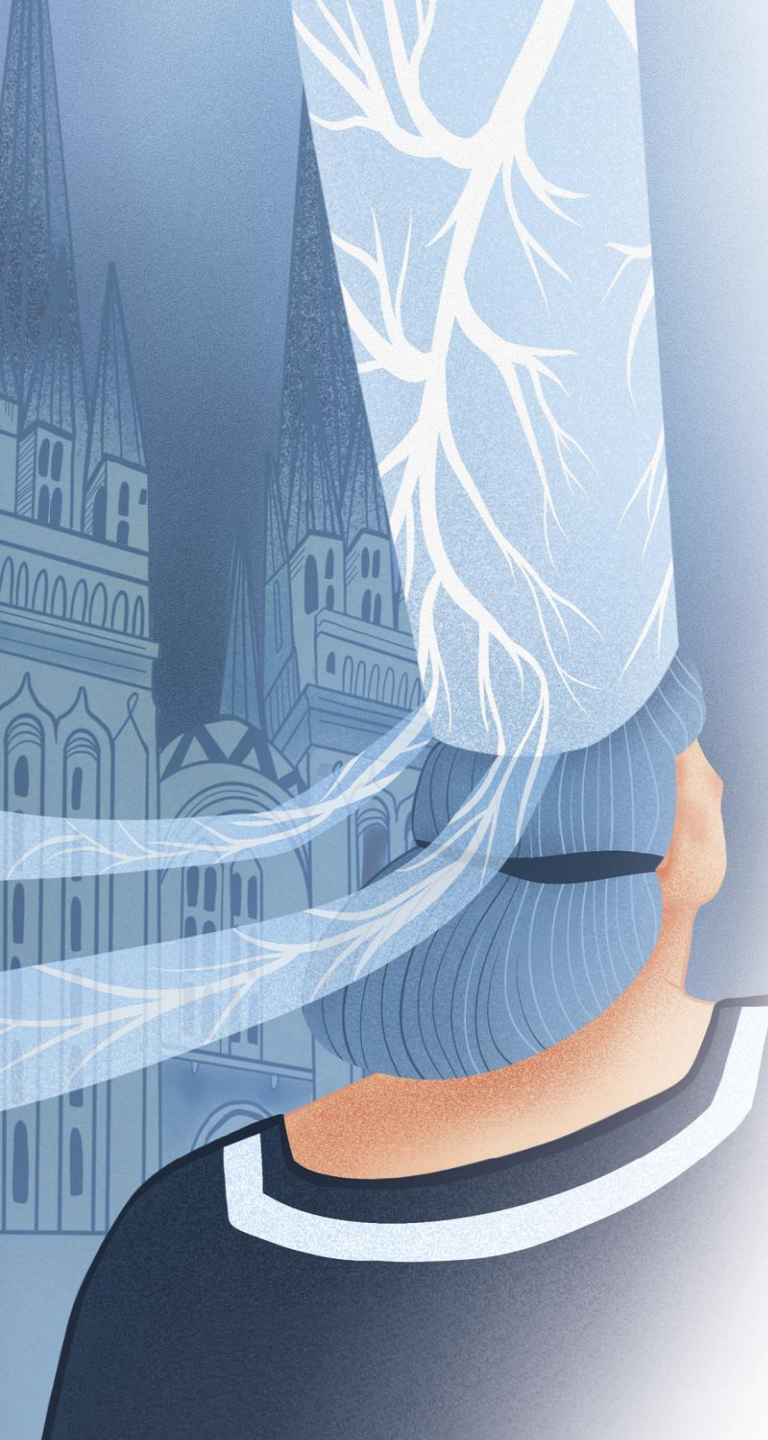
- ▶ Très rare
- ▶ MDCL systémique vs pulmonaire
- ▶ Prolifération d'un clone B pulmonaire
- ▶ Dépôts de chaînes légères, rouge congo négatif, IF CL Kappa + (tissu congelé)
- ▶ Série nationale de 31 ans
  - Âge 50 ans, 68% femmes
  - IgM monoclonale 52%, Élévation chaînes légères kappa (236 pg/l)
- ▶ Bilan d'extension souvent négatif
- ▶ **TDM : kystes diffus irréguliers et DDB kystiques**
- ▶ Efficacité minime des traitements systémiques hématologiques
- ▶ Transplantation pulmonaire



# La liste n'est pas finie...

TABLE 1 Proposed classification of pulmonary cystic diseases

Classification	Diseases
<b>Neoplastic</b>	Lymphangioliomyomatosis Pulmonary Langerhans cell histiocytosis Erdheim–Chester disease Primary or metastatic tumours (mainly sarcomas, pulmonary blastoma)
<b>Genetic/congenital</b>	Birt–Hogg–Dubé syndrome Neurofibromatosis Congenital pulmonary airway malformation
<b>Associated with lymphoproliferative disorders</b>	Lymphocytic interstitial pneumonia Follicular bronchiolitis Sjögren syndrome Amyloidosis Light-chain deposition disease
<b>Infectious</b>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Recurrent respiratory papillomatosis Coccidioidomycosis
<b>Associated with ILD</b>	Hypersensitive pneumonitis Desquamative interstitial pneumonia Respiratory bronchiolitis
<b>Miscellaneous</b>	Post-traumatic pseudocysts Fire-eater's lung Hyper-IgE syndrome



**En pratique :**

**take home messages!**

**J21** Quimper  
26 et 27  
septembre  
2024



## Reconnaître les kystes

### Importance de la clinique +++

Sexe

Âge

Tabagisme

Antécédents familiaux

Signes généraux

Signes extra thoraciques : peau / rein / os  
/ neuro

### Analyse de l'imagerie TDM +++

Caractéristiques des kystes : taille, forme,  
localisation

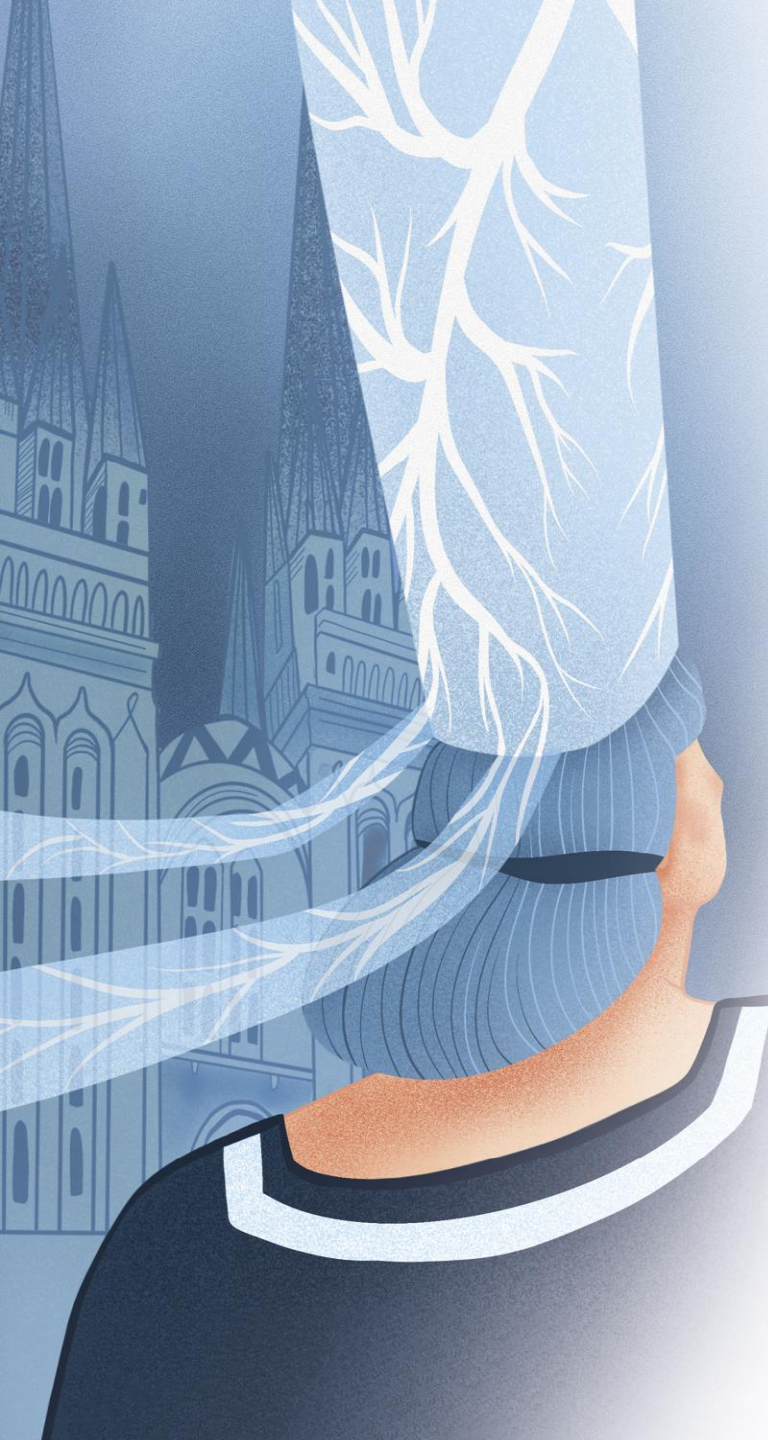
Lésions élémentaires pulm associées

Rein, os

Profil évolutif

**J21** Quimper  
26 et 27  
septembre  
2024





## Biologie

VEGF-D

AAN

EPP; dosage chaînes légères

## Fibroskopie bronchique

LBA

Biopsies transbronchiques

## Génétique

FLCN

Mutations TCS2/TCS1

Bio mol sur biopsies de lésions

## Biopsie pulmonaire chirurgicale

## **APPEL À UN AMI!**

**J21** Quimper  
26 et 27  
septembre  
2024







## INVITATION RCP

La prochaine **Réunion de Concertation Pluridisciplinaire**  
**Lymphangioléiomyomatose et maladies kystiques**  
**pulmonaires multiples** aura lieu le :

JEUDI 26 SEPTEMBRE 2024 • À 13H30



Pour présenter un dossier patient, merci d'adresser la fiche RCP\* à :  
**Céline Lustremant** : [respifil.france@aphp.fr](mailto:respifil.france@aphp.fr)  
**Pr Vincent Cottin** : [vincent.cottin@chu-lyon.fr](mailto:vincent.cottin@chu-lyon.fr)  
avant le 25 septembre.

\* en pièce jointe



Merci de votre attention!

**J21** Quimper  
26 et 27  
septembre  
2024

